

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PARAZİTOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI



**BLEFARİT VE ŞALAZYON TANISI ALMIŞ HASTALARDA
DEMODEX FOLLICULORUM VE *DEMODEX BREVIS* GÖRÜLME
SIKLIĞI VE BAZI ESANSİYEL YAĞLARIN İN VİTRO AKAR YAŞAM
SÜRESİNE ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

Şerife AKKÜÇÜK

Danışman

Prof. Dr. Özlem Makbule KAYA

Ortak Danışman

Prof. Dr. Uğur USLU

HATAY-2020

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PARAZİTOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

**BLEFARİT VE ŞALAZYON TANISI ALMIŞ HASTALARDA
DEMODEX FOLLICULORUM VE *DEMODEX BREVIS* GÖRÜLME
SIKLIĞI VE BAZI ESANSİYEL YAĞLARIN İN VİTRO AKAR
YAŞAM SÜRESİNE ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

Şerife AKKÜÇÜK

Danışman

Prof. Dr. Özlem Makbule KAYA

Ortak Danışman

Prof. Dr. Uğur USLU

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından

18.D.013 nolu proje olarak desteklenmiştir

HATAY-2020

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PARAZİTOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

**BLEFARİT VE ŞALAZYON TANISI ALMIŞ HASTALARDA
DEMODEX FOLLICULORUM VE *DEMODEX BREVIS* GÖRÜLME
SIKLIĞI VE BAZI ESANSİYEL YAĞLARIN İN VİTRO AKAR
YAŞAM SÜRESİNE ETKİLERİ**

Doktora Tezi
Şerife Akkçük

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 30/06/2020 günü sözlü yapılan
tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi:

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Uğur USLU

Üye: Prof. Dr. Özlem Makbule KAYA

Üye: Prof. Dr. Erol AYAZ

Üye: Prof. Dr. Abdurrahman GÜL

Üye: Prof. Dr. M. Enes ALTUĞ

Bu tez, Enstitümüz Parazitoloji (VET) Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

30/06/2020

Prof. Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince her zaman desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Özlem Makbule KAYA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde ve tez çalışma sürecinde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, yardımlarını esirgemeyen, huzurlu bir ortamda çalışmamızı sağlayan hocalarım Prof. Dr. Mehmet YAMAN'a, Prof. Dr. Uğur USLU'ya, Doç. Dr. Lokman ASLAN'a, Op. Dr. Talat ÖZDEMİR'e ve bana her türlü desteği sağlayan Özel Osmaniye Sevgi Hastanesi Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Varlığı ile hayatıma her daim anlam katan, desteği ile her zaman hayatımı kolaylaştıran değerli eşim Seçkin AKKÜÇÜK'e, canım çocuklarım Gamze, Alper, Arda ve Duru'ya sonsuz teşekkür ediyorum.

Ayrıca tez çalışmasını 18.D.013 no'lu proje ile destekleyen HMKÜ Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	VIII
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İnsanlarda Demodikozis; Tanım ve Tarihçe	2
2.1.1. Taksonomi.....	3
2.1.2. Morfoloji.....	4
2.1.2.1. <i>Demodex folliculorum</i>	6
2.1.2.2. <i>Demodex brevis</i>	9
2.1.3. Yaşam Döngüsü	11
2.1.4. Beslenme.....	13
2.1.5. Epidemiyoloji.....	13
2.1.5.1. Coğrafi Bölge	14
2.1.5.2. Vücut Bölgeleri	15
2.1.5.3. Irk	15
2.1.5.4. Yaş	15
2.1.5.5. Cinsiyet	16
2.1.5.6. Cilt Tipi.....	16
2.1.5.7. İmmunoloji.....	16
2.1.6. Bulaşma	17
2.1.7. Patogenez ve Klinik Bulgular	18
2.1.8. Tanı Yöntemleri	19
2.1.8.1. Selofan Bant Yöntemi.....	20

2.1.8.2. Standart Yüzeyel Deri Biyopsisi Yöntemi.....	20
2.1.8.3. Kirpik Epilasyon Yöntemi	20
2.1.8.4. Boyama Yöntemleri.....	21
2.1.8.5. Moleküler Yöntemler.....	21
2.1.8.6. Kültür Çalışmaları	22
2.1.9. Tedavi	23
2.1.10. Korunma	25
2.2.Oküler Demodikozis.....	25
2.2.1. Blefarit	25
2.2.2. Şalazyon.....	27
2.3. Esansiyel Yağlar ve Genel Özellikleri	29
2.3.1. Esansiyel Yağların Elde Edilme Yöntemleri	29
2.3.2. Çay Ağacı.....	31
2.3.3. Çörek Otu.....	33
2.3.4. Sarı Kantaron	35
2.3.5. Adaçayı.....	37
2.3.6. Kekik	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Çalışma Grubu	41
3.2.Kullanılan Cihaz ve Sarf Malzemeler	41
3.3. Örnek Alma.....	41
3.4. Örneklerin İncelenmesi.....	42
3.5. İn Vitro Çalışma	42
3.6. Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometrisi (GC/MS) Analizi	44
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi	44
4. BULGULAR.....	45
4.1. <i>Demodex spp.</i> , Pozitifliğinin Gruplara Göre Dağılımı.....	45
4.2.İn Vitro Çalışma: Esansiyel Yağların Akar Yaşam Süresi Üzerine Etkileri	57
4.3. Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometrisi (GC/MS) Analizleri	61
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ.....	82
7. KAYNAKLAR	84

EKLER	91
ÖZGEÇMİŞ	95



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No		Sayfa No
Şekil 2.1.	<i>Demodex</i> 'in vücut bölümleri.....	5
Şekil 2.2.	<i>Demodex folliculorum</i> 'un; larva (a), nimf (b), erişkin erkek (c ve e), erişkin dişi (d) dönemleri.....	6
Şekil 2.3.	<i>Demodex folliculorum</i> 'un anatomik yapısı.....	8
Şekil 2.4.	<i>Demodex brevis</i> 'in, erişkin erkek (a), dişi (b), yumurta (c ve d), larva (e) ve nimf (f) dönemleri.....	9
Şekil 2.5.	<i>Demodex brevis</i> 'in anatomik yapısı.....	10
Şekil 2.6.	<i>Demodex spp.</i> 'nin gelişim evreleri.....	12
Şekil 2.7.	<i>Demodex</i> türlerinin ilgili akarlarla filogenetik ilişkileri.....	21
Şekil 2.8.	<i>Demodex</i> pozitif blefaritli hastalarda göz kapağı görünümü.....	27
Şekil 2.9.	<i>Demodex</i> pozitif şalazyonlu erkek (A, C) ve kadın (B) hastalarda göz kapağı görünümü.....	28
Şekil 2.10.	Şalazyonlu hastalarda (A, B) cerrahi eksizyon (a) ve kistin boşaltılması (b).....	28
Şekil 2.11.	<i>Melaleuca alternifolia</i> L. bitkisi.....	31
Şekil 2.12.	<i>Nigella sativa</i> L. bitkisi ve tohumu.....	33
Şekil 2.13.	<i>Hypericum perforatum</i> L. bitkisi.....	35
Şekil 2.14.	<i>Salvia officinalis</i> L. bitkisi.....	37
Şekil 2.15.	<i>Thymus serpyllum</i> L. bitkisi.....	39
Şekil 3.1.	Örneklerin incelenmesi: A) Akar nem odası içerisinde lam, B) Fotoğraf çekiminde kullanılan mikroskop telefon aparatı.....	42
Şekil 4.1.	Yoğun <i>Demodex spp.</i> , varlığı.....	45
Şekil 4.2.	Parazitin yumurta, larva, nimf ve erişkin formları.....	46
Şekil 4.3.	Gruplarda <i>Demodex</i> türlerinin dağılımı.....	48
Şekil 4.4.	Mineral yağ ile diğer yağların akar yaşam sürelerinin karşılaştırılması.....	59
Şekil 4.5.	Akar yaşam süresi üzerine ÇAY ve AY konsantrasyonlarının KY ile karşılaştırılması.....	60

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge No		Sayfa No
Çizelge 2.1.	İnsanlarda bulunan <i>Demodex</i> 'in tarihsel gelişimi.....	3
Çizelge 2.2.	<i>Demodex folliculorum</i> 'un vücut bölümlerinin ve evrim şekillerinin boyutları.....	6
Çizelge 2.3.	<i>Demodex brevis</i> 'in vücut bölümlerinin ve evrim şekillerinin boyutları.....	9
Çizelge 2.4.	<i>Demodex folliculorum</i> ile <i>D. brevis</i> arasındaki morfolojik farklılıklar.....	11
Çizelge 2.5.	Oküler hastalıklarda <i>Demodex spp.</i> , enfestasyonu prevalansları...	14
Çizelge 2.6.	Esansiyel yağ eldesinde kullanılan yöntemler.....	30
Çizelge 2.7.	<i>Melaleuca alternifolia</i> L. taksonomisi.....	31
Çizelge 2.8.	<i>Nigella sativa</i> L. taksonomisi.....	33
Çizelge 2.9.	<i>Hypericum perforatum</i> L. taksonomisi.....	35
Çizelge 2.10.	<i>Salvia officinalis</i> L. taksonomisi.....	37
Çizelge 2.11.	<i>Thymus serpyllum</i> L. taksonomisi.....	39
Çizelge 4.1.	Gruplarda <i>Demodex spp.</i> , görülme durumunun karşılaştırılması...	47
Çizelge 4.2.	<i>Demodex</i> türlerinin gruplara göre dağılımı.....	48
Çizelge 4.3.	<i>Demodex</i> enfestasyonlu gruplarda ortalama akar sayısının türlere göre dağılımı.....	49
Çizelge 4.4.	Yaş grupları ve <i>Demodex spp.</i> , pozitifliği arasındaki ilişki.....	51
Çizelge 4.5.	Gruplara göre cinsiyet dağılımı.....	52
Çizelge 4.6.	Cinsiyet ve <i>Demodex spp.</i> , varlığı arasındaki ilişkinin gruplara göre dağılımı.....	52
Çizelge 4.7.	<i>Demodex spp.</i> , varlığı ile semptom varlığı arasındaki ilişkinin gruplara göre dağılımı.....	53
Çizelge 4.8.	Blefaritli hastalarda görülen şikayetler ve <i>Demodex spp.</i> , varlığı arasındaki ilişki.....	54
Çizelge 4.9.	Şalazyonlu hastalarda görülen şikayetler ve <i>Demodex spp.</i> , varlığı arasındaki ilişki.....	54
Çizelge 4.10.	Sistemik hastalık ve <i>Demodex spp.</i> , varlığının gruplara göre dağılımı.....	55
Çizelge 4.11.	Eğitim düzeyi ve <i>Demodex spp.</i> , arasındaki ilişkinin gruplarda dağılımı.....	56
Çizelge 4.12.	Hayvan besleme ve <i>Demodex spp.</i> , varlığı arasındaki ilişkinin gruplara göre dağılımı.....	56
Çizelge 4.13.	Bazı esansiyel yağların <i>Demodex spp.</i> 'nin hayatta kalma süresi üzerine etkileri.....	57
Çizelge 4.14.	Benzer etkiye sahip yağ konsantrasyonlarının karşılaştırılması....	58
Çizelge 4.15.	<i>Melaleuca alternifolia</i> L. uçucu yağı'nın GC/MS analizi.....	61
Çizelge 4.16.	<i>Salvia officinalis</i> L. uçucu yağı'nın GC/MS analizi.....	62
Çizelge 4.17.	<i>Thymus serpyllum</i> L. uçucu yağı'nın GC/MS analizi.....	62

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AY	: Adaçayı Yağı
ÇAY	: Çay Ağacı Yağı
ÇOY	: Çörek Otu Yağı
DB	: <i>Demodex brevis</i>
DF	: <i>Demodex folliculorum</i>
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
KY	: Kekik Yağı
MBD	: Meibomian Bez Disfonksiyonu
µl	: mikrolitre
µm	: mikrometre
ml	: mililitre
MY	: Mineral Yağ
RNA	: Ribo Nükleik Asit
°C	: santigrad derece
SKY	: Sarı Kantaron Yağı

ÖZET

Blefarit ve Şalazyon Tanısı Almış Hastalarda *Demodex folliculorum* ve *Demodex brevis* Görülme Sıklığı ve Bazı Esansiyel Yağların İn Vitro Akar Yaşam Süresine Etkileri

Demodex folliculorum ve *Demodex brevis* insan cildinde yaygın görülen, blefarit ve şalazyona sebep olabilen ektoparazitlerdir. Tedavisi oldukça uzun zaman alabilen oküler demodikozis için çay ağacı yağı gibi doğal ürünler kullanılmaktadır. Çalışmamızın amacı blefarit ve şalazyon tanısı alan hastaların kirpiklerinde *Demodex spp.*, yaygınlığını belirlemek ve bazı esansiyel yağların in vitro akar yaşam süresine etkilerini araştırmaktır.

Bu araştırmaya blefarit tanısı almış 330 hasta, şalazyon tanısı almış 70 hasta ve herhangi bir oküler problemi olmayan 130 gönüllü dahil edilmiştir. Hasta kirpikleri ışık mikroskopunda $\times 40$, $\times 100$ ve $\times 400$ 'lük büyütmelerde incelenmiştir. *Demodex* tür tayini yapılarak, mineral yağ, çay ağacı yağı, çörek otu yağı, sarı kantaron yağı, adaçayı yağı ve kekik yağı'nın akarları öldürme süreleri kaydedilmiştir. En başarılı sonuç alınan kekik, çay ağacı ve adaçayı yağlarının GC/MS yöntemiyle etken maddeleri tespit edilmiştir.

Parazit yaygınlığı blefarit (%75,5) ve şalazyon gruplarında (%70) kontrol grubuna (%16,2) kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Blefarit grubunda *D. folliculorum*, şalazyon grubunda ise *D. brevis* görülme sıklığının diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Kirpik başına düşen ortalama akar sayısının *Demodex* pozitif blefaritli hastalarda ($p = 0,001$) ve şalazyonlu hastalarda ($p = 0,047$) kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Blefarit ve kontrol grubunda yaş ile birlikte akar pozitifliğinin arttığı tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Blefaritli grupta semptom varlığında akar pozitifliğinin anlamlı olduğu ($p = 0,0001$), bireylerin eğitim düzeyi arttıkça *Demodex* pozitifliğinin azaldığı saptanmıştır ($p = 0,039$). Kekik yağının akarları öldürmede en etkili yağ olduğu belirlenmiştir. Kekik yağının %1'lik konsantrasyonunun çay ağacı yağı ve adaçayı yağının %5'lik konsantrasyonlarından daha etkili öldürme süresine sahip olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,0001$). En önemli etken maddelerin kekik yağında karvakrol, çay ağacı yağında terpinen-4-ol ve adaçayı yağında 1,8-sineol olduğu saptanmıştır.

Çalışma ulaşılan literatürler doğrultusunda şalazyonlu hastalarda *Demodex spp.*, araştırması ve in vitro bazı esansiyel yağların akar yaşam süresi üzerine etkileri bakımından Türkiye'de ilk olma özelliği göstermektedir. Ayrıca kekik yağı ve ürünlerinin tedavide kullanılabileceği ilk kez bu çalışma ile belirtilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Demodex spp.*, blefarit, şalazyon, esansiyel yağlar, kekik yağı

ABSTRACT

The prevalence of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in patients diagnosed with blepharitis and chalazion and the effects of some essential oils on in vitro lifespan.

Demodex folliculorum and *Demodex brevis* are common ectoparasites on skin that also can lead to blepharitis and chalazion. Natural products such as tea tree oil are used for ocular demodicosis, which can take a long time to treat. The aim of our study is to determine the prevalence of *Demodex* spp. in eyelashes of patients diagnosed with blepharitis and chalazion and to investigate the effects of some essential oils on in vitro mite lifespan.

This study included 330 patients diagnosed with blepharitis, 70 patients diagnosed with chalazion and 130 volunteers without any ocular problems. Patient eyelashes were examined under a light microscope at magnifications of $\times 40$, $\times 100$ and $\times 400$. *Demodex* species were determined and the killing times of mineral oil, tea tree oil, black seed oil, St. John's Wort oil, sage oil and thyme oil were recorded. The active ingredients of thyme, tea tree and sage oils with the most successful results were determined by GC / MS method.

Parasite prevalence was significantly higher in blepharitis (75.5%) and chalazion groups (70%) compared to the control group (16.2%) ($p < 0.001$). The prevalence of *D. folliculorum* in the blepharitis group and *D. brevis* in the chalazion group was found to be significantly higher compared to other groups ($p < 0.05$). The average number of mites per eyelash was found to be significantly higher in patients with *Demodex* positive blepharitis ($p = 0.001$) and in chalazion patients ($p = 0.047$) than in the control group. It has been determined that mite positivity increases with age in blepharitis and control groups ($p < 0.05$). In the group with blepharitis, it was found that mite positivity was significant in the presence of symptoms ($p = 0.0001$) and *Demodex* positivity decreased as the education level of individuals increased ($p = 0.039$). It was determined that thyme oil is the most effective oil in killing mites. It was determined that 1% concentration of thyme oil has more effective killing time than 5% concentrations of tea tree oil and sage oil ($p < 0.0001$). The most important active ingredients were carvacrol in thyme oil, terpinen-4-ol in tea tree oil, and 1,8-cineol in sage oil.

According to the literature research this study is the first one which was conducted in Turkey about the prevalence of *Demodex* spp., in patients with chalazion and the effects of some essential oils on in vitro lifespan. In addition, the first steps were taken that thyme oil and its products can be used in therapy.

Key words: *Demodex* spp., blepharitis, chalazion, essential oil, thym oil.

1. GİRİŞ

Demodex akarları Arthropodaların Aracnida sınıfı, Demodicidae ailesinde önemli bir grubu oluşturan ektoparazitlerdir (Rufli ve Mumcuoğlu 1981, Jing ve ark. 2005). Bu akarlar insanlar da dahil olmak üzere birçok memeli hayvanın cildinde yaşayabilen parazitlerdir. İnsanlarda *Demodex folliculorum* (DF) ve *Demodex brevis* (DB) olmak üzere iki tür tespit edilmiştir. Bunlardan DF kıl foliküllerinde, DB ise sebace ve meibomian bezlerde yerleşim göstermektedir (Liu ve ark. 2010, Koo ve ark. 2012, Lacey ve ark. 2016, Schear ve ark. 2016, Sedzikowska ve ark. 2016, Litwin ve ark. 2017).

Demodex akarları insan derisinde bulunan en yaygın ektoparazitlerdir. Enfestasyonun yaşla birlikte arttığı, nüfusun %84'ünde ve 60 yaş üstünde %100 gözlemlendiği bildirilmektedir (Liu ve ark. 2010). Akarlar insanlar dışında hayvanları, özellikle evcil hayvanları (köpekler, kediler), çiftlik hayvanlarını (atlar, sığırlar, koyunlar, keçiler, domuzlar, tavşanlar), vahşi hayvanları (geyikler), kemirgenleri (hamsterler, sıçanlar, fareler) ve yarasaları da etkilemektedir (Czepita ve ark. 2007).

Kalıcı insan ektoparaziti olan *Demodex* akarlarının sağlık ve hastalıklardaki rolü, patogenezi tam olarak açıklanamamıştır (Chen ve Plewig 2015). Akarlar sadece yüz derisinde bulunmakta ve insanların çoğunda hastalık semptomlarının gelişmesine yol açmadığı belirtilmektedir. Bu nedenle akarların insan derisinde yaşayan simbiyontlar olduğuna inanılmaktadır (Akilov ve Mumcuoglu 2003, Chen ve Plewig 2015, Tarkowski ve ark. 2015). Ancak bazı araştırmalar, çeşitli deri ve göz hastalıklarının gelişmesinde *Demodex* türlerinin patojenik bir rolü olduğunu belirtmektedirler (Erbagci ve Ozgoztasi 1998, Kim ve ark. 2011, Lindsley ve ark. 2012, Szkaradkiewicz ve ark. 2012, Cheng ve ark. 2015).

Çalışmada blefarit ve şalazyon tanısı alan hastaların kirpiklerinde *Demodex* türlerini ve yaygınlığını belirlemek ve bazı esansiyel yağların in vitro akar yaşam süresine etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. *Demodex spp.*, enfestasyonları için farklı esansiyel yağların test edilmesi tedavide alternatif ürünler geliştirmek için yararlı olacaktır. Çalışmamız ulaşılan literatürler doğrultusunda, Türkiye'de bu konuda yapılan ilk bilimsel araştırmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsanlarda Demodikozis; Tanım ve Tarihçe

Akarlar Arachnida sınıfında yer alan, gözle görülemeyen canlılardır. İlk kez Aristo çok küçük şeyler ve mayt kelimelerini ifade etmek için ‘‘akari’’ kelimesini kullanmıştır. Dünyada her yerde, her türlü yaşam ortamlarında; Everest Dağı’nda, sıcak su kaynaklarında, deniz suyunda, mağalarda ve bazıları da derin tatlı su kuyularının derinliklerinde gelişebilirler. Bu canlılar bitki ve hayvanlarda parazitik olarak yaşayabildikleri gibi doğada ise serbest olarak da bulunabilirler (Coston 1967).

Demodex cins ismi Yunanca’dan gelmektedir. *Demodex*, domuz yağı için Yunanca ‘‘demo’’ dan ve solucan gibi morfolojisinden dolayı ‘‘dex’’ in birleşmesiyle oluşmaktadır (Lacey ve ark. 2016). Bu cins altında bulunan iki tür insanlarda yaşamaktadır. *Demodex folliculorum* (Latince ‘‘folliculorum’’: folikül) tercihen pilosebasöz bezlerinde, bir folikülde iki veya daha fazla akar ile birlikte yaşar. Ayrıca meibomian bezlerinde de bulunabilir. Fakat *Demodex brevis* (Latince ‘‘brevis’’: kısa) tercihen meibomian bezlerinin içinde ve daha az sıklıkla pilosebasöz bezlerinde yaşamaktadır (Murube 2015).

Akarlar çoğu memelinin cildinde hastalığa neden olmadan yaşamaktadır ve normal cilt faunasının bir parçasıdır (Lacey ve ark. 2016). Dünya üzerinde tanımlanmış 70 *Demodex* türü vardır (Ütük ve Dumanlı 2015). Bu türlerin 10’u patojenik parazit olarak bildirilmiştir (Rufli ve Mumcuoğlu 1981). Parazitin neden olduğu enfestasyon demodikozis (demodicosis), klinik semptomların görüldüğü vakalar ise demodektik uyuz olarak adlandırılmaktadır. *Demodex* türleri belirli konaklar için ileri derecede özelleşmiştir ve konak spesifiktirler (Ütük ve Dumanlı 2015).

Berger 2 Kasım 1841’de, DF’yi dış kulak kanalındaki kulak kiri içerisinden izole etmiştir. Aynı yıl Henle, DF’nin yüz bölgesinde de bulunduğunu ortaya çıkarmıştır. Demodikozis ile ilgili ilk makale 1842’de Simon tarafından yayımlanmıştır. *Demodex folliculorum* 1842’de *Acarus folliculorum* ismiyle ilk kez tanımlanmıştır. İlk makale akarların kıl foliküllerinde bulunmasının keşfi ve otopsinin esaslarına dayanmaktadır. Akbulatova 1963 yılında insanlarda bulunan ve ikinci tür olan DB’yi keşfetmiştir (Rufli ve Mumcuoğlu 1981, Jing ve ark. 2005, Czepita ve ark. 2007, Lacey ve ark. 2016). Göz kapağından ilk izolasyon ise Becker tarafından 1875’te gerçekleştirilmiştir. *Demodex*

enfestasyonu ve blefarit ilişkisi ise ilk kez Majocchi tarafından 1878 yılında tanımlanmıştır (Czepita ve ark. 2007). İnsanlarda bulunan *Demodex*'in tarihsel gelişimi ilgili kaynaklardan (Coston 1967, Desch ve Nutting 1972, Rufli ve Mumcuoğlu 1981, Jing ve ark. 2005, Czepita ve ark. 2007, Tarkowski ve ark. 2015, Lacey ve ark. 2016). derlenerek Çizelge 2.1'de sunulmuştur.

Çizelge 2.1. İnsanlarda bulunan *Demodex*'in tarihsel gelişimi (Orijinal).

KATKILAR	YAZAR	TARİH
<i>Demodex</i> 'in ilk kez görülmesi (dış kulak kanalı)	Berger	1841
<i>Demodex</i> 'in ilk kez görülmesi (yüz bölgesi)	Henle	1841
Tür tanımlaması ve ilk makale (<i>Acarus folliculorum</i>)	Simon	1842
Tekrar isimlendirme (<i>Demodex folliculorum</i>)	Owen	1843
Göz kapağından izolasyon	Becker	1875
Kronik blefarit ile ilişkisi	Majocchi	1878
<i>Demodex</i> şeklinin çizimi	Hirst	1919
Şalazyon ile ilişkisi	Hippel	1932
Cilt yapılarına göre insidansı	Fuss	1933
İn vitro biyolojisi	Spickett	1961
Konak parazit ilişkisi	Nutting	1965
<i>Demodex</i> 'in iki alt türü	Akbulatova	1963
Göz kapağındaki patojenik rolü ve insidansı	Norn	1970
İki türün morfolojik özellikleri	Desch ve Nutting	1972
<i>D. folliculorum</i> 'un anatomisi ve morfolojisi (Simon)	Desch ve Nutting	1976
Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile gözlem	Ding ve Li	1990
Çevre taramalı elektron mikroskobu (ESEM) ile gözlem	Jing ve ark.	2005

2.1.1.Taksonomi

Prostigmata grubunda yer alan akarlarda stigma genellikle gnathosoma ya da propodosomanın üzerine açılır ve bu yüzden Prostigmata adını alır. Prostigmata grubunda 50'den fazla aile bulunur. Bunlardan özellikle Demodicidae ailesinde önemli ektoparazit

türleri bulunmaktadır. Aile içindeki en önemli cinslerden bir tanesi insan ve evcil hayvanlarda enfestasyona neden olan *Demodex*'tir (Ütük ve Dumanlı 2015). İnsanlarda yaşayan DF ve DB'nin sınıflandırılması aşağıdaki gibidir (Desch ve Nutting 1972, Rufli ve Mumcuoğlu 1981, Murube 2015).

- Kingdom (Alem): Animalia
- Phylum (Şube): Arthropoda
- Subphylum (Alt şube): Chelicerata
- Class (Sınıf): Arachnida
- Subclass (Altsınıf): Acari
- Order (Takım): Trombidiformes
- Suborders (Alttakım): Prostigmata
- Family (Aile): Demodicidae
- Genus (Cins): *Demodex*
- Species (Tür): *Demodex folliculorum*

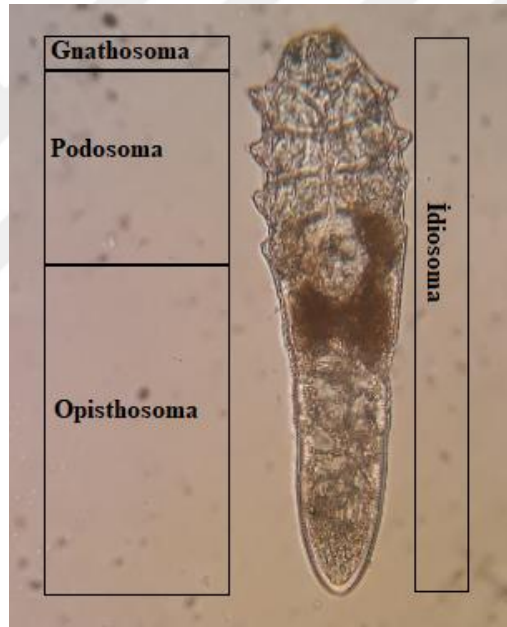
Demodex brevis

Demodex cinsi içerisinde tanımı ve isimlendirmesi yapılmış 70 tür bulunmaktadır. Ayrıca tanım ve isimlendirmesi yapılmamış çok sayıda türün olduğu düşünülmektedir (Ütük ve Dumanlı 2015). Hayvan derisinde fazla sayıda akar gelişirse, genellikle deri hastalığı görülür. Kutanöz akar popülasyonunun artmasının neden olduğu en iyi belgelenmiş hayvan kutanöz bozukluğu, köpeklerin demodektik uyuzudur (Lacey ve ark. 2016). Hastalık etkenleri köpeklerde *D. canis*, *D. injai* ve *D. cornei*; kedilerde *D. cati* ve *D. gatoi*; sığırlarda *D. bovis* ve *D. ghanesis*; koyunlarda *D. ovis*; keçilerde *D. caprae*; atlarda *D. equi* ve *D. caballi*; domuzlarda *D. phylloides*; hamsterlerde *D. criceti*, *D. aurati*, *D. cricetuli* ve *D. sinocricetuli*; kobaylarda *D. caviae*; farelerde *D. musculi*; tavşanlarda ise *D. cuniculi*'dir (Ütük ve Dumanlı 2015).

2.1.2. Morfoloji

İnsanlarda bulunan iki *Demodex* türünün morfolojik özellikleri Desch ve Nutting tarafından 1972 yılında tanımlanmıştır (Tarkowski ve ark. 2015). *Demodex* erişkini kurtçuk veya puroya benzeyen bir görünüme sahiptir. Vücutları gnathosoma (baş),

podosoma (göğüs) ve enine çizgili opisthosoma (karın bölgesi) olmak üzere üç farklı bölümden oluşur. Ancak vücutları baş ve göğüsün birleşmesiyle oluşmuş sefalotoraks (propodosoma) ile opistosomanın bütün olarak görüldüğü idiosoma adı altında tek parçadan ibarettir. Ağız parçaları kütiküler bir kılıf ile çevrilidir. Şeliser kısa, kalın ve makas şeklindedir. Larvalarda üç çift, nimf ve erişkinlerde dört çift bacak bulunmaktadır. Erişkinlerde bacaklar; kısa, kalın ve üç boğumludur. Bacakların her birinin ucunda iki pençe vardır (Desch ve Nutting 1972, Czepita ve ark. 2007, Yazar ve ark. 2016, Litwin ve ark. 2017). Gözleri (Mumcuoğlu 2004) ve trakeal bir sistemleri (Litwin ve ark. 2017) yoktur. *Demodex*'in vücut bölümleri Şekil 2. 1'de gösterilmiştir.



Şekil 2. 1. *Demodex*'in vücut bölümleri (Orijinal).

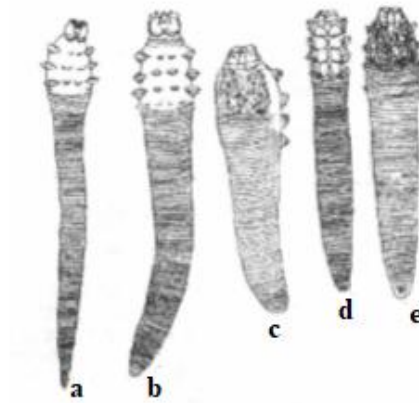
Kurtçuk şeklindeki akarlar ince bir kütikül ile kaplanmış gövdeye sahiptir (Tarkowski ve ark. 2015). Kitinden oluşan bu kütikül ince bir ekzoiskelet oluşturur. Gövde çoğunlukla yarı saydamdır (Aytekin ve ark. 2016). *Demodex folliculorum* ve DB'nin erkek ve dişileri morfolojik boyutlarına göre ve dış cinsel organlarına göre tanımlanabilir. Dişi akarlar erkeklere göre daha büyüktür (Lacey ve ark. 2016). *Demodex brevis* morfolojik olarak DF'ye benzer, ancak boyları daha kısadır (Czepita ve ark. 2007, Litwin ve ark. 2017).

2.1.2.1. *Demodex folliculorum*

Demodex folliculorum cinsinin en büyük üyesidir ve boyu 0,3-0,4 mm uzunluğa kadar varabilmektedir (Fromstein ve ark. 2018). *Demodex folliculorum*'un vücut bölümlerinin ve evrim şekillerinin boyutları Çizelge 2.2'de (Desch ve Nutting 1972); larva, nimf ve erişkin dönemleri ise Şekil 2.2 'de ayrıntılı olarak verilmiştir (Mumcuoğlu 2004).

Çizelge 2.2. *Demodex folliculorum*'un vücut bölümlerinin ve evrim şekillerinin boyutları (Desch ve Nutting 1972).

		Erkek (µm)	Dişi (µm)	Erişkin olmayanlar
Gnathosoma	Uzunluk	19.5 ± 0.9	21.3 ± 0.7	
	Genişlik	24.0 ± 0.9	26.5 ± 1.0	
Podosoma	Uzunluk	67.7 ± 2.8	75.0 ± 2.8	
	Genişlik	45.0 ± 2.0	51.9 ± 3.0	
Opisthosoma	Uzunluk	191.0 ± 49.4	197.9 ± 55.7	
	Genişlik	32.7 ± 1.7	40.3 ± 3.3	
Total uzunluk	-	279.7 ± 52.0	294.0 ± 58.1	
Penis		24.2 ± 0.9	-	
Vulva			8.5 ± 0.6	
Proctodeum	Uzunluk		13.3 ± 1.5	
Opisthosoma-proctodeal delik			50.3 ± 13.3	
Yumurta	Uzunluk			104.7 ± 6.3
	Genişlik			41.8 ± 1.8
	Derinlik			37.6 ± 2.6
Larva	Uzunluk			282.7 ± 45.1
	Genişlik			33.5 ± 2.6
Protonimf	Uzunluk			364.9 ± 36.4
	Genişlik			36.3 ± 4.4
Nimf	Uzunluk			392.0 ± 46.8
	Genişlik			41.7 ± 6.3



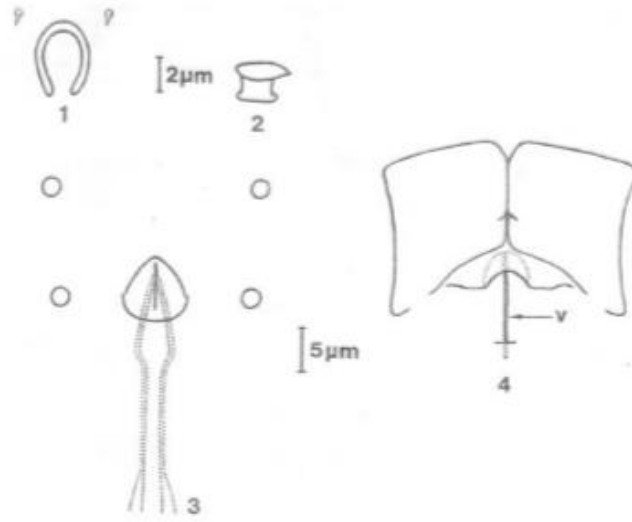
Şekil 2.2. *Demodex folliculorum*'un; larva (a), nimf (b), erişkin erkek (c ve e), erişkin dişi (d) dönemleri (Mumcuoğlu 2004).

Demodex folliculorum yumurtaları genellikle ovalden ziyade kalkan şeklindedir (Coston 1967). Yumurta 104,7 μm uzunluğunda olup genişliğin orta kabarıklıkta 41,8 μm olduğu ve bu kabarıklığın ventrale doğru uzandığı bildirilmiştir (Desch ve Nutting 1972).

Larvalarının üç çift bacağı bulunmaktadır. Ancak bir ve iki çift bacaklı larvalar da gözlenmiştir (Coston 1967). Larvalar 282,7 μm uzunluğunda ve maksimum genişlik 2. ve 3. bacaklar arasında 33,5 μm 'dir. İnce solucanımsı larvanın palpleri iki parçalı olup at nalı şeklindeki farengeal palbin posterioruna açılır. Subgnathosomal seta yoktur. Bacakları iki segmentlidir ve her tarsusun anterior yüzünde bir tek üçlü çatal şeklinde pençe bulunmaktadır. Çıkıntılı dorso-lateral mahmuzların varlığı gözlenmiştir (Desch ve Nutting 1972).

Dört çift bacaklı nimflerden protonimf 364,9 μm uzunluğundadır ve en fazla genişlik 2. ve 3. bacaklar arasında 36,3 μm 'dir. Gnathosoma ve ilişkili yapıları larvadakine benzemektedir. Bacaklarında larvadakine benzer her birinde üçlü çatallı pençesinin bulunduğu bildirilmektedir. İnce solucanımsı nimfin uzunluğu 392 μm ve en geniş yeri 3. bacak hizasında 41,7 μm 'dir. Nimfin gnathosoma ve ilgili yapılarının larvadakine benzediği ancak daha uzun ve geniş bir yapıya sahip olduğu belirtilmektedir (Desch ve Nutting 1972, Nutting 1976).

Erişkinlerde podosomada dört çift kısa bacak bulunmaktadır (Coston 1967, Jing ve ark. 2005, Murube 2015). Her bacakta iki veya üç tane pençe ve mahmuz vardır. Suprakoksal çıkıntı bulunan kompleks bir gnathasomaya sahiptir. Ağız kısmı yuvarlak bir ağız açıklığı, keskin bir oral iğne, uzunlamasına iğ gibi görünen bir hipostom ve hipostom merkezinde uzunlamasına bir yarık içerir. Ağız bölümlerinin her iki yanında yer alan palpusun her birinin içinde yedi güçlü palpal pençe bulunmaktadır. Pençeler DF'nin sıkıca tutunmasına ve dokuları tahrip etmesine kolaylık sağlamaktadır. Bu nedenle DF özel delici ağız bölümlerine sahiptir (Jing ve ark. 2005). *Demodex folliculorum*'un anatomik yapısı Şekil 2.3'de verilmiştir.



Şekil 2.3. *Demodex folliculorum*'un anatomik yapısı: 1-faringeal yuvarlak ve subgnathsomal delik, 2-sol suprakoksal çıkıntı, 3- podosomal tüberküller gösteren erkek genital organı-genital delik ve penis, 4- v: vulva, dişi genital organı (Desch ve Nutting 1972).

Erkeklerde gnathosoma öne doğru daralmaktadır. Subgnathosomal seta küçük faringeal kabarcığın yanından önüne doğru uzanmaktadır. Subrakoksal çıkıntılar çengel şeklinde görülmektedir (Desch ve Nutting 1972). Genital açıklığı dorsalde olup, ilk bacak çifti ile ikinci bacak çifti arasında bulunan iyi gelişmiş bir penise sahiptir (Coston 1967, Jing ve ark. 2005, Murube 2015). Penisin 24,2 μm uzunluğunda ve opisthosomanın transvers striyalı olduğu, proctodeum ile anüsün bulunmadığı bildirilmektedir (Desch ve Nutting 1972, Rufli ve Mumcuoğlu 1981). Anüs bulunmayan akarlar atık maddelerin opisthosoma içinde kristal bir biçimde depolanmış olduğu bildirilmektedir (Lacey ve ark. 2016).

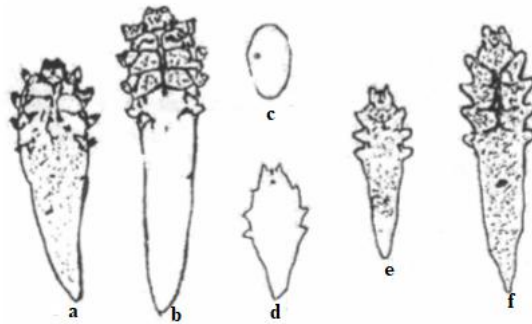
Dişide; gnathosoma ve bacak ile ilgili yapılar erkekteki gibidir. Ancak ortalama boyu ve genişliği 2 μm daha fazladır. Dorsal podosomal seta damla şeklindedir (Desch ve Nutting 1972). Dişinin ventral vulva-anüs açıklığı vardır. Dördüncü çift bacağın ortasına yerleşmiş olan vulva basit bir yarık şeklindedir ve 8,5 μm uzunluğundadır (Coston 1967, Jing ve ark. 2005, Murube 2015).

2.1.2.2. *Demodex brevis*

Daha kısa olan DB'nin boyu 0,2-0,3 mm uzunluğundadır (Fromstein ve ark. 2018). *Demodex brevis*'in vücut bölümlerinin ve evrim şekillerinin boyutları Çizelge 2.3'te; larva, nimf ve erişkin dönemleri Şekil 2.4'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Çizelge 2.3. *Demodex brevis*'in vücut bölümlerinin ve evrim şekillerinin boyutları (Desch ve Nutting 1972).

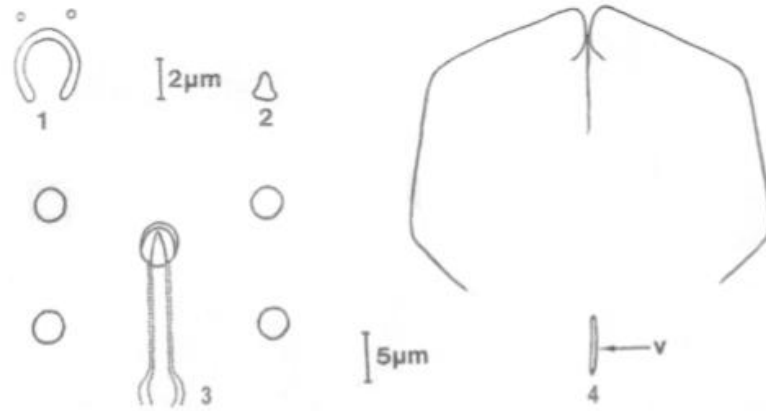
		Erkek (µm)	Dişi (µm)	Erişkin olmayanlar
Gnathosoma	Uzunluk	14.5 ± 0.5	16.3 ± 1.1	
	Genişlik	17.1 ± 1.4	19.2 ± 1.1	
Podosoma	Uzunluk	54.4 ± 2.9	65.2 ± 2.3	
	Genişlik	46.0 ± 4.2	50.2 ± 3.4	
Opisthosoma	Uzunluk	97.1 ± 17.2	126.8 ± 25.0	
	Genişlik	39.8 ± 4.6	44.6 ± 7.7	
Total uzunluk	-	165.8 ± 18.5	208.3 ± 26.5	
Penis		17.6 ± 1.0		
Vulva			6.9 ± 0.4	
Proctodeum	Uzunluk			
Opisthosoma-proctodeal delik				
Yumurta	Uzunluk			60.1 ± 3.4
	Genişlik			34.4 ± 2.2
Larva	Uzunluk			105.4 ± 11.5
	Genişlik			33.8 ± 4.0
Protonimf	Uzunluk			147.6 ± 14.1
	Genişlik			34.4 ± 3.5
Nimf	Uzunluk			165.0 ± 26.3
	Genişlik			41.2 ± 5.4



Şekil 2.4. *Demodex brevis*'in, erişkin erkek (a), dişi (b), yumurta (c ve d), larva (e) ve nimf (f) dönemleri (Mumcuoğlu 2004).

Yumurta, küçük ve yuvarlak olup 60,1 μm uzunluğunda 34,4 μm genişliğindedir. Larvaları fuziformdur ve 105,4 μm uzunluğundadır. Palpler 2 segmentlidir. At nalı şeklindeki farengeal kabarcık posteriora açılmaktadır. Subgnathosomal seta yoktur, suprakoksal çıkıntılar küçük ve külah şeklindedir. Larvadan daha geniş olan protonimfin uzunluğu 147,6 μm 'dir. Maksimum genişlik 2. bacak hizasında 34,4 μm 'dir. Nimf de fuziformdur ve ağız parçaları larva ile aynıdır. Ancak uzunluğu 165 μm 'dir. 2. ve 3. bacaklar arasındaki maksimum genişlik 41,2 μm 'dir (Desch ve Nutting 1972).

Erişkinlerde podosomada dört çift kısa bacak bulunmaktadır. Her bacağına iki veya üç tane pençe vardır. Ancak bacaklarda mahmuz yoktur. Daha kısa ve basit bir gnathasoma vardır. Ağız kısımları bir ağız açıklığına ve hipostoma sahip olmasına rağmen, oral iğne gözlemlenememiştir. Hipostomu DF'ninkinden daha kısadır. Her palpusun son bölümünde, DF'den farklı olarak sadece beş çift palpal pençe bulunmaktadır (Jing ve ark. 2005). *Demodex brevis*'in anatomik yapısı Şekil 2.5'de verilmiştir.



Şekil 2.5. *Demodex brevis*'in anatomik yapısı: 1- farengeal yuvarlak ve subgnathosomal delik, 2- suprakoksal spina, 3- podosomal tüberküller gösteren erkek genital organı- genital delik ve penis, 4- v: vulva, dişi genital organı (Desch ve Nutting 1972).

Erkeklerde gnathosoma trapezoid şeklindedir. Subgnathosomal seta küçüktür. Külah şeklindeki subrakoksal çıkıntılar küçüktür. Dorsal podosomal seta geniş ve yuvarlaktır. Genital organ dorsalde olup 2. bacakların hizasındadır. Penis, posterior olarak yerleşmiştir ve 17,6 μm uzunluğundadır. Opisthosomanın transvers strialı olduğu, proctodeum ile anüsün bulunmadığı bildirilmektedir (Desch ve Nutting 1972, Rufli ve Mumcuoğlu 1981).

Dişide gnathosoma ile ilgili yapılar erkekteki gibidir. Ancak ortalama boy ve genişliğin 2 µm daha fazla olduğu bildirilmektedir. Opisthosoma erkekteki gibi sitrialıdır ve erkeğe göre daha belirgindir. Proctodeum bulunmamaktadır (Desch ve Nutting 1972). Dişide ventral vulva-anüs açıklığı vardır. Vulva dördüncü çift bacağın ortasına yerleşmiş basit bir yarık şeklindedir (Desch ve Nutting 1972, Jing ve ark. 2005).

D. folliculorum ile DB arasındaki morfolojik farklılıklar ilgili kaynaklardan (Desch ve Nutting 1972, Rufli ve Mumcuoğlu 1981, Jing ve ark. 2005, Lacey ve ark. 2016) düzenlenerek Çizelge 2.4'te sunulmuştur.

Çizelge 2.4. *Demodex folliculorum* ile *D. brevis* arasındaki morfolojik farklılıklar (Orijinal).

Morfolojik Farklılıklar	<i>Demodex folliculorum</i>	<i>Demodex brevis</i>
Tüm gelişim safhaları	daha büyük	daha küçük
Opisthosomal uç	yuvarlak	sivri
Opisthosoma/vücut uzunluğu oranı	7/10	1/2 veya 2/3
Yumurta	büyük ve ok başı şeklinde	küçük ve oval şekilli
Bacaklar üzerinde mahmuz	var	yok
Ağız parçaları	daha gelişmiş	az gelişmiş

2.1.3. Yaşam Döngüsü

İnsanlarda yaşayan *Demodex*'in yaşam döngüsü ilk olarak Hirst tarafından tanımlanmıştır (Murube 2015). Çiftleşme davranışlarına dair yeterli veri bulunmamasına rağmen sürecin diğer akarlardaki gibi ilerlediği düşünülmektedir (Litwin ve ark. 2017). Erkek ve dişi akarlar, yaşamlarının büyük bölümünü pilosebasöz üniteye geçirirler. Muhtemelen zaman zaman çiftleşmek için yeni gözeneklere göç ederler. Çiftleşmeden sonra dişiler foliküllere yumurta bırakırlar; yumurta, larva, protonimf, nimf (deutonimf) olarak gelişir ve sonunda erişkin haline gelirler (Clanner-Engelshofen ve ark. 2018). Şekil 2.6'da *Demodex spp.*'nin gelişim evreleri verilmiştir.



Şekil 2.6. *Demodex spp.*'nin gelişim evreleri (Orijinal).

Kopulasyon folikül açıklığında gerçekleşir. Daha sonra döllenmiş dişi, yumurtalarını bırakmak için kıl folikülüne doğru ilerler. Kopulasyondan yumurtlamaya kadar geçen süre 12 saattir. Yumurtlamadan yaklaşık 60 saat sonra larvalar çıkar. Üç çift bacaklı larvalar sürekli beslenir ve gömlek değiştirerek yaklaşık 36 saat sonra protonimflere dönüşür. Yaklaşık 72 saatlik bir yaşamdan sonra protonimfler, deutonimflere dönüşerek bir foliküle girer ve yetişkin olmak için beslenmeye devam ederler. Altmış saatlik sürenin ardından erişkin şekle gelirler. Nimf ve erişkinlerde dört çift bacak bulunmaktadır. Üretilen yumurtaların sayısı bilinmemektedir, ancak yumurtaların az olduğu düşünülmektedir. (Coston 1967, Czepita ve ark. 2007, Murube 2015). Clanner-Engelshofen ve ark. (2018) ve Desh ve Nutting (1972)'e göre dişiler her seferinde bir yumurta bırakırken, Czepita ve ark. (2007) 3-4 haftalık yaşamları süresince genellikle 20 yumurta bıraktıklarını belirtmişlerdir. Yumurtlama işlemini tamamlamış olan yetişkin dişi, folikülün ağzına geri döner, burada yaklaşık 120 saatlik bir yaşamdan sonra ölür. Ölü akarlar folikül açıklığını tıkarlar. Akarlar nemli ve karanlık ortamlarda çok canlılık gösterip, özellikle saatte 8-16 mm hıza ulaşabilmektedirler. Çeşitli literatürlerde akarların yaşam döngüsünün 2-4 hafta kadar olduğu bildirilmektedir (Coston 1967, Rufli ve Mumcuoğlu 1981, Czepita ve ark. 2007, Murube 2015). Nemli ortamlarda üç hafta süreyle hayatta kalabilen akarlar, kuru ortamlarda 36 saatte ölürlür (Rusiecka-Ziolkowska ve ark. 2014).

2.1.4. Beslenme

Akarların tüm gelişim aşamalarında temel gıdaları cilt hücreleri ve sebum bileşenleridir. Bu nedenle, yağ bezleri bakımından zengin cilt bölgelerinde bulunurlar (Rufli ve Mumcuoğlu 1981). Genellikle DF foliküler epitel hücre içeriği ve sebum ile beslenirken, DB ise sebace bezlerin epitel hücre içeriği ile beslenir (Yazar ve ark. 2016).

2.1.5. Epidemiyoloji

Demodex türlerinin oluşturduğu demodikozis dünya genelinde yaygın bir enfestasyondur (Ütük ve Dumanlı 2015). Bazı araştırmacılar paraziti apatojen olarak kabul etse de ağırlıklı görüş özellikle sayısının arttığı durumlarda patojen olduğu yönündedir (Yazar ve ark. 2016). İnsanlarda birçok dermatolojik hastalıkta artan *Demodex* enfestasyonu bildirilmiştir (Lacey ve ark. 2016). Pityriasis follikulorum (Forton 2012), püstüler folikülit (Vollmer 1996), blefarit, spinulosis (Farina ve ark. 1998), granülomatöz ve papülopüstüler rozasea (Bonnar ve ark. 1993, Forton ve Seys 1993, Erbagci ve Ozgoztasi 1998), androjenetik alopesi ve perioral dermatitis (Gajewska 1975, Dolenc-Voljc ve ark. 2005) gibi hastalıklarda enfestasyon artışı tespit edilmiştir. Ayrıca immünosupresif tedavi alan veya bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların cildinde de akar artışı gözlenmektedir (Dominey ve ark. 1989, Redondo ve ark. 1993, Aquilina ve ark. 2002, Kulac ve ark. 2008, Lacey ve ark. 2016).

Hiçbir şikayeti olmayan ve göz enfeksiyonu geçirmemiş sağlıklı kişilerden kirpik epilasyon yöntemiyle örnek alınmıştır. Çalışmaya katılanların %12,97'sinde DF saptanırken %3,05'inde DB tespit edilmiştir (Kaya ve ark. 2012). *Demodex* enfestasyonu yaygın olarak görülmesine rağmen parazit oküler yüzey inflamasyonunun nedeni olarak göz ardı edilmektedir (Cheng ve ark. 2015, Fromstein ve ark. 2018). Ancak son dönemlerde oküler demodikozis ile ilgili çalışmalar artmıştır. Oküler hastalıklarda *Demodex spp.*, varlığının araştırıldığı çeşitli çalışmalar Çizelge 2.5'te sunulmuştur.

Çizelge 2.5. Oküler hastalıklarda *Demodex spp.*, enfestasyonu prevalansları (Orijinal).

Tanı	Hasta sayısı (n)	Prevalans (%)	Kaynak
Blefarit	170	28,8	(Kemal ve ark. 2005)
Blefarit	42	78,6	(Aycan 2008)
Blefarit	335	84	(Koo ve ark. 2012)
Blefarit	96	81,2	(Yula ve ark. 2013)
Blefarit+MBD	150	78,7	(Bhandari ve Reddy 2014)
Şalazyon	91	69,2	(Liang ve ark. 2014)
Şalazyon	30	72,9	(Yam ve ark. 2014)
Şalazyon	36	91,67	(Tarkowski ve ark. 2015)
Şalazyon	38	63,2	(Scheer ve ark. 2016)
Blefarit	39	76,9	(Alver ve ark. 2017)
MBD	100	42	(Kasetsuwan ve ark. 2017)
Blefarit	178	83,7	(Lopez-Ponce ve ark. 2017)
Blefarit	153	45,1	(Tanriverdi ve ark. 2018)
MBD	86	46,5	(Zhang ve ark. 2018)
Blefarit	56	80,36	(Zhu ve ark. 2018)
Blefarit	365	79,2	(Zeytun ve Karakurt 2019)

MBD: Meibomian Bez Disfonksiyonu.

2.1.5.1. Coğrafik Bölge

Demodex folliculorum ve DB dağılımları bakımından kozmopolittir. Enfestasyon Avrupa, Amerika, Afrika, Asya, Avustralya, Yeni Zelanda ve Türkiye gibi birçok ülkeden bildirilmiştir (Rufli ve Mumcuoğlu 1981, Erbagci ve Ozgoztasi 1998, Baima ve Sticherling 2002, Czepita ve ark. 2007, Tanriverdi ve ark. 2018). Dünyada insanların yaklaşık %80-90'nın parazit ile enfeste olduğu düşünülmektedir (Rusiecka-Ziolkowska ve ark. 2014). Yapılan çalışmalarda enfestasyon oranları değişmekle birlikte DF'nin DB'den daha fazla rapor edildiği bildirilmektedir (Litwin ve ark. 2017).

2.1.5.2. Vücut Bölgeleri

Vücutta kıl folikülleri ve sebase bezlere yerleşen *Demodex* türleri özellikle yüzde; burun, yanaklar, alın, çene ve göz kapağından izole edilirler (Rufli ve Mumcuoğlu 1981, Tarkowski ve ark. 2015). Akarlar genellikle alt göz kapağında, üst göz kapağına göre daha fazla bulunmaktadır (Czepita ve ark. 2007). Ayrıca dış kulak kanalında, göğüs ve genital bölgelerin derisinde de bulunurlar (Rufli ve Mumcuoğlu 1981, Tarkowski ve ark. 2015). Toraks, sırt ve ön kolda nadir görülen akarlara antebrakial tüylerde ancak 1/125 oranında rastlanmıştır. Folikül sayısının çok az olduğu ve foliküler arası mesafenin uzak olduğu alt ekstremitelerde ve foliküllerin bulunmadığı parmak pulpalarında DF'ye rastlanmadığı belirtilmiştir (Aycan 2008).

2.1.5.3. Irk

Demodex folliculorum ve DB Aborijinler, Kafkaslar, İnuitler, Maoriler ve Nijeryalılar dahil olmak üzere farklı etnik gruptan insanların derisinde bulunan yaygın ektoparazitlerdir (Wesolowska ve ark. 2014).

2.1.5.4. Yaş

Yenidoğanlarda akarlara rastlanmazken ilerleyen süreçte aile bireyleri ile olan etkileşimlerinden dolayı enfestasyona yakalanabilirler. Yaşın artması ile birlikte enfestasyon oranının arttığı bildirilmiştir. Bunun en büyük nedeni ilerleyen yaşla birlikte artan sebase hücrelerinin parazitin besin kaynağını oluşturmasıdır. Çocuklarda parazitler çok nadir görülse de genellikle baskılanan bağışıklık sistemi durumlarında enfestasyon gözlenmektedir (Kaya ve ark. 2012, Murube 2015, Tarkowski ve ark. 2015, Sedzikowska ve ark. 2018). Ayrıca 21 yaş ve üstü yaş gruplarında tespit edilen %53,5 oranında enfestasyonun (Aycan ve ark. 2007) ve 50 yaş ve üstü blefarit hastalarında enfestasyonun anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Lopez-Ponce ve ark. 2017).

2.1.5.5. Cinsiyet

Çeşitli çalışmalarda erkek ve kadınlarda akar pozitifliği farklı oranlarda tespit edilmesine rağmen, genel olarak literatürde enfestasyon oranı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı belirtilmektedir (Kemal ve ark. 2005, Aycan ve ark. 2007, Kaya ve ark. 2012, Wesolowska ve ark. 2014, Schear ve ark. 2016, Sedzikowska ve ark. 2018, Tanriverdi ve ark. 2018).

2.1.5.6. Cilt Tipi

Yağlı ve karma ciltlerde kuru ve normal ciltlere göre parazit görülme oranı daha yüksektir (Yazar ve ark. 2016, Litwin ve ark. 2017). Cilt nemi %50 nin altında olanlar, cilt pH 5-6,5 olanlar ve cilt sıcaklığı 24-28 °C olanlarda daha fazla akar tespit edilmiştir (Zeytun ve ark. 2017).

2.1.5.7. İmmunoloji

Bağışıklık sistemi herhangi bir nedenle baskılandığında, hastalar DF ve DB gibi zorunlu parazitlere karşı savunmasız hale gelirler (Olt ve ark. 2013, Kaya ve ark. 2019). Enfestasyonda *Demodex spp.*, sayısının kontrol altında tutulmasında immün sistemin etkili olduğu bilinmektedir. Akar varlığında konağın bağışıklık sistemi akarları tanır, tolere eder ve yangısal yanıtları uyarmadan akarların çoğalmasını engeller. Böylece akar sayısı belli bir seviyede tutulur. Akarların yapısında bulunan kitin konak keratinositlerindeki TLR-2 (tool like receptor-2) tarafından tanınır ve doğal bağışıklık şekillenir. İmmunolojik çalışmalarda gelişmeler olsa da demodikozisde şekillenen konak bağışıklığı üzerinde detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (Ütük ve Dumanlı 2015).

Bağışıklık sistemi baskılandığında veya yetersiz ise akarların sayısı artabilir ve fırsatçı patojen olabilirler (Forton 2012, Zeytun ve Karakurt 2019). Bununla birlikte demodikozis gelişimine immün sistem zayıflığından başka faktörler de yol açabilmektedir. HLA (insan lökosit antijeni) haplotipleri, T ve B lenfositleri ve NK (natural killer, doğal katil) hücreler immün yanıtın oluşmasında önemli rol almaktadırlar. HLA-A2 haplotipi demodikozise karşı koruyucudur. Bu fenotipe sahip bireyler parazite karşı üç kat dirençlidir. Ancak bu fenotipin varlığı da parazite karşı tam koruyuculuk sağlamayıp

yalnızca sınırlandırmaktadır. HLA-CW2 ve HLA-CW4 haplotipleri olan kişilerde ise demodikozis gelişme olasılığı beş kat fazladır. Bunun sebebi bu bireylerde lenfosit ve NK apoptozisinin (programlanmış hücre ölümü) artmasıdır (Akilov ve Mumcuoglu 2003). İmmün cevap, monoklonal antikorlar kullanılarak değişik immun hücre (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ ve CD95+) belirteçleri ile hesaplanmıştır. CD16+ 'daki artıştan daha yüksek olan CD95+ 'da hızlı artışın akarlar karşı yavaş bir konakçı immün tepkisi olduğu belirtilmektedir. Enfestasyon sırasında T lenfositlerin miktarının azaldığı, olgun B hücrelerin ise etkilenmeden kaldığı, lenfositlerin apoptozise hazırlığının artan akar yoğunluğuna paralel olarak arttığı bildirilmektedir. Kortikosteroid kullanımı, sitostatik tedavi veya immün sistemin baskılandığı hastalıklar (malign neoplaziler, hepatopatiler ve lenfosarkom gibi) nedeniyle gelişen demodikozis ikincil immunosupresyonu tetikleyici bir mekanizma halini almaktadır (Akilov ve Mumcuoglu 2004).

İnferior menisküsten toplanan gözyaşı sıvısından sitokinler ve kemokinler (IL-1 β , IL-5, IL-7, IL-12, IL-13, IL-17), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve makrofaj enflamatuvar protein-1 β (MIP-1 β) analiz edilmiştir. Tedaviden sonra IL-1 β ve IL-17'nin gözyaşı konsantrasyonları anlamlı bir şekilde azalmıştır. IL-5, IL-7, IL-12, IL-13, G-CSF ve MIP-1 β 'nin gözyaşı konsantrasyonlarında ise azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu sonuçlara bağlı olarak akarların inflamatuvar oküler yüzey bozukluklarında ağırlaştırıcı bir rol oynadığı saptanmıştır (Kim ve ark. 2011).

2.1.6. Bulaşma

Enfestasyon doğrudan temasla veya havlu, tarak, battaniye, yatak ve giysi gibi kontamine nesnelerle dolaylı olarak ortaya çıkabilmektedir (Sedzikowska ve ark. 2016). Ayrıca akar yumurtası içeren tozla da bulaş olabilmektedir (Czepita ve ark. 2007).

Demodex türleri konak spesifik olduğu için hayvanlardaki türler insanlarda yaşayamaz. Ancak yoğun enfeste kedi ve köpeklerle uzun süre temasa bağlı olarak insanlarda geçici bir dermatit tablosu oluşabilir (Ütük ve Dumanlı 2015).

2.1.7. Patogenez ve Klinik Bulgular

Parazit tanımlandığından beri DF ve DB'nin patogenezini ile ilgili farklı görüşler süregelmektedir (Kaya ve ark. 2012). Akar çoğu durumda asemptomatik ve zararsızdır, ancak bazen çeşitli derecelerde patolojik bozukluklar ortaya çıkarmaktadır. Konağın özellikleri enfestasyonun gelişimini ve şiddetini etkilemektedir (Murube 2015). Akarlar deri temizliğinin iyi yapılmadığı, hijyen kurallarına uyulmadığı ve immün sistemin baskılandığı durumlarda patojen olabilmektedirler. Enfestasyonda kıl foliküllerinde ve yağ salgı bezlerinde irinli dermatit oluşabilmektedir. Bunun yanında keratoz, epitelyoma, blefarit, akne ve rozasea meydana gelebilmektedir (Kaya ve ark. 2012, Yazar ve ark. 2016).

Demodikozis patogenezinde etkili olduğu ileri sürülen birkaç mekanizma şu şekilde sıralanmıştır: (i) foliküllerin ve yağ kanallarının reaktif hiperkratizasyon ve epitelyal hiperplazi ile tıkanması, (ii) bakteri için vektör rolü, (iii) yabancı cisim, akar kitinine granümatöz reaksiyon ve (iv) konağın humoral ve hücre kaynaklı bağışıklık reaksiyonlarının akarlar ve bunların atıkları tarafından uyarılması (Baima ve Sticherling 2002).

Akarlar hücre içeriği ile beslenmek için keski şeklindeki şeliserleri ile kıl folikülleri ve yağ bezlerini astarlayan epitel hücrelerini delerken doku hasarına neden olmaktadır. Vakalarda etkilenen epitel hücrelerinde hafiften orta dereceye kadar hipertrofi şekillenmektedir. Kıl foliküllerinin ya da bez kanallarının tıkanması sonucu papül ve nodüller oluşabilmektedir (Ütük ve Dumanlı 2015).

Özellikle kümeler halinde bulunan DF kirpik köklerinde tıkaç oluşturmaktadır. Buna bağlı olarak foliküllerde gerilme ve kirpik deformasyonu gözlenmektedir. Akarın meydana getirdiği mikro aşınmalar sonucu epitelyal hiperplazi ve kirpikte reaktif hiperkeratinizasyon görülmektedir. Enfestasyon için patognomik olan kirpik diplerinde silindirik kepek görülmesinin nedeni akarlar tarafından oluşturulan deformasyon ve atıkların kirpik diplerinde birikmesidir (Liu ve ark. 2010, Cheng ve ark. 2015, Zeytun ve Karakurt 2019). Sayılarının artmasıyla birlikte, bazı akarlar kıl folikülünün daha derin bölgelerini işgal etmeye ve böylece kıl folikülünü yerinden çıkarmaya başlar. Bacaklar ve ağız organelleri kıl folikülünün epiteline bakacak şekilde yerleşmişlerdir. Enfestasyon

durumunda göz kapağının kan damarları genişler, kirpikler kırılğan hale gelir ve düşer (Czepita ve ark. 2007).

Folikül hasarına bağlı sekonder bakteriyel enfeksiyonlar da gözlenebilir (Ütük ve Dumanlı 2015). Akarların özellikle blefaritli hastalarda *Bacillus*, *Staphylococcus* ve *Streptococcus* gibi bazı bakterilerin taşınmasında vektör olduğu belirtilmektedir. Ancak tedaviye dirençli ve tekrarlayan vakalarda bakterilerle birlikte *Demodex* akarlarının rol aldığı bildirilmektedir (Liu ve ark. 2010, Cheng ve ark. 2015).

Bazı *Demodex* enfestasyonları akarların yırtılmış sebasöz bezlerden dalak, karaciğer ve diğer organlara lenf nodülleri aracılığıyla yayılmasıyla birlikte şiddetli seyredebilir (Czepita ve ark. 2007). Bu lezyonların dışarı doğru yırtılması sonucunda sekonder enfeksiyonlar ve abseler oluşurken, içeri doğru yırtılması durumunda kan ve lenf dolaşımına karışan akarlar tromboza sebep olabilirler (Ütük ve Dumanlı 2015).

Oküler demodikozisli hastalarda genellikle kaşıntı, kızarıklık, yanma, yabancı cisim hissi (batma), çapaklanma, sulanma, silindirik kepek, göz kapağında kabuklanma, bulanık görme ve fotofobi gibi semptomlar görülmektedir (Wesolowska ve ark. 2014, Cheng ve ark. 2015, Zeytun ve Karakurt 2019).

2.1.8. Tanı Yöntemleri

Parazitin teşhisinde standart yüzeyel deri biyopsisi (SYDB), deri kazıntısı ve selofan-bant yöntemleri kullanılmaktadır. Günümüzde Marks ve Dawber tarafından tanımlanan SYDB tanıda en yaygın kullanılan yöntemdir (Erbagci ve Ozgoztasi 1998, Inci ve ark. 2012, Aytekin 2018). Son dönemlerde iki ‘‘birbirini takip eden standart yüzeyel deri biyopsisi’’ yöntemi de geliştirilmiştir (Forton ve De Maertelaer 2017).

Demodex akarlarını teşhis etmek için geçmişte birçok yöntem kullanılmıştır. Numune almak için sıkma veya komedon yöntemleri kullanılarak akar izole edilebilse de standart sonuç elde etmek zor olmuştur. Ayrıca bu yöntemler hasta için ağrılı olabilmektedir ve morarmaya yol açabilmektedir (Lacey ve ark. 2016).

Akarlar saatte 16 mm kadar yol alabilmektedir ve bir folikülden diğerine göç etmektedir. Akarların negatif fototaksik reaksiyon gösterdikleri düşünülürse, gündüzleri

cilt yüzeyinden toplanabilmelerine rağmen, bu göçün geceleri gerçekleştiği düşünülmektedir (Lacey ve ark. 2016).

2.1.8.1. Selofan Bant Yöntemi

Selofan bant yöntemi ile ciltte birkaç saat bırakılan bantlarla gelişmekte olan ve göç eden akarlar yakalanabilir. Ancak, bu teknik sadece pilosebasöz içeriğinin yüzeysel örneğini sağlamış olmaktadır (Lacey ve ark. 2016).

2.1.8.2. Standart Yüzeysel Deri Biyopsisi Yöntemi

Standart yüzeysel deri biyopsisi yöntemi ucuz ve kolay uygulanabilir olup, poliklinikte basit ekipmanla yapılabilmektedir. Uygulama öncesi yapışkanlığı artırmak amacıyla eter veya alkolle derinin ve lamın temizlenmesi önerilir. Lam üzerine bir damla siyanoakrilat damlatılır. Yapıştırıcının 3-4 sn yayılması ve hafif kuruması beklendikten sonra inceleme yapılacak deri bölgesine yapıştırılır. Alınan örnekler Hoyer Eriyiği ile tespit edilerek x40 ve x100'lük büyütmelede ışık mikroskopunda incelenir. Parazit varlığının pozitif olarak kabul edilebilmesi için cm² de 5 ve daha fazla *Demodex spp.*, görülmesi gerekmektedir (Forton ve Seys 1993, Aycan ve ark. 2007, Aytekin 2018). Bu yöntem ile üst pilosebasöz içeriği ile birlikte foliküller de toplanmaktadır. Ayrıca lam üzerinde belirlenen 1 cm² alan üzerinde standart bir akar sayımı gerçekleştirilebilmesi, hasta tarafından iyi tolere edilmesi ve ağrısız olması gibi sebeplerden dolayı yaygın ve kolay bir yöntem olduğu bildirilmektedir (Lacey ve ark. 2016).

2.1.8.3. Kirpik Epilasyon Yöntemi

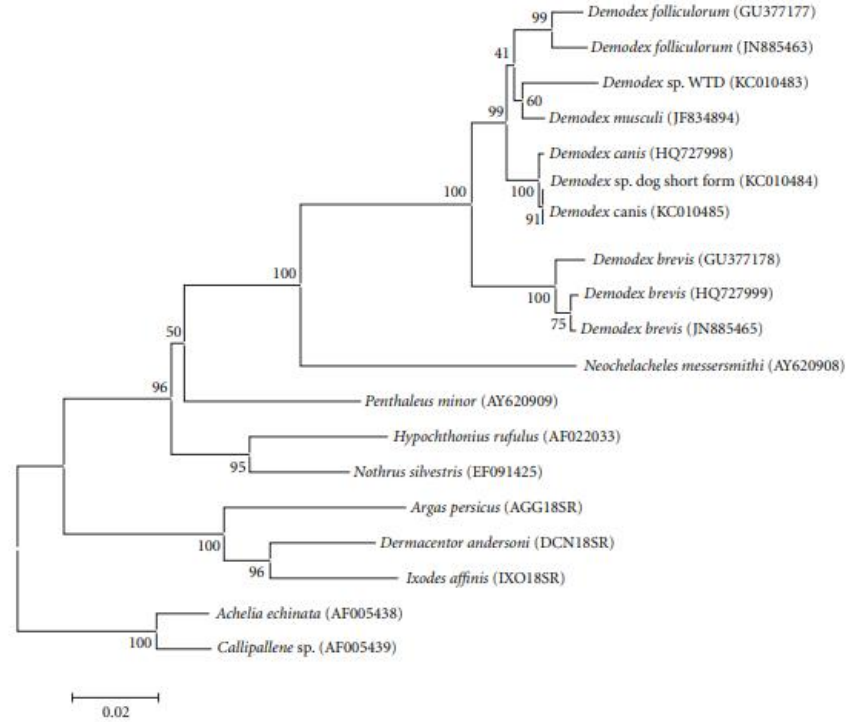
Göz kapağındaki akarlar için kirpik epilasyon yöntemi tekrarlanabilir ve kullanışlı bir metottur. Hastaların alt ve üst göz kapaklarından alınan kirpikler bir damla gliserin içerisinde lam-lamel arasında, ışık mikroskopunda x40 ve x100 büyütmede değerlendirilmektedir (Kaya ve ark. 2012, Lacey ve ark. 2016).

2.1.8.4. Boyama Yöntemleri

Akarlar yarı saydam organizmalardır ve görselleştirmek zor olabilir. Floresein boya epilasyonlu kirpikler üzerinde akarların tanımlanmasını kolaylaştırmak için kullanılırken, rose bengal, merbromin, iyot, congo kırmızısı, tripan mavisi, akridin turuncu, iodonitrotetrazolium, safranin ve metilen mavisi gibi boyalar akarları değişen başarılarla boyamıştır. Karanlık alan mikroskobu kullanarak, yaşayan akarların otofloresansı ile görülmeleri geliştirilmiştir (Lacey ve ark. 2016). Metilen mavisi boyama yönteminin akar varlığının tespit edilmesinde ve sayılmasında basit ve kullanışlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir (Kiuchi 2018).

2.1.8.5. Moleküler Yöntemler

Morfolojik olarak farklı *Demodex* türleri bulunmasına rağmen bunların ayrı ayrı türler mi yoksa fenotipik varyantlar mı olduğu netlik kazanmamıştır (Ütük ve Dumanlı 2015). *Demodex* türlerinin ilgili akarlarla filogenetik ilişkileri Şekil 2.7’de gösterilmiştir.



Şekil 2.7. *Demodex* türlerinin ilgili akarlarla filogenetik ilişkileri (Yabsley ve ark. 2013).

İnsan ve hayvanları konak olarak kullanan *Demodex* türleri ile ilgili moleküler düzeyde yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. *Demodex folliculorum* ve DB ile yapılan moleküler çalışmada her iki türün transfer RNA (tRNA) genlerinin farklı gen sırasına sahip oldukları bulunmuştur. Özellikle tRNA genleri arasında çoklu gen düzenlemesi yaşadıkları ve birçok kesik tRNA genine sahip oldukları belirtilmiştir (Palopoli ve ark. 2014). *Demodex folliculorum*'un tanımlanması için en uygun moleküler barkodlardan birinin mitokondriyal 16S rDNA olduğu ve bunun akarların tanımlanmasında kullanılabileceği saptanmıştır (Daneshparvar ve ark. 2017). Farklı bir çalışmada DF, DB, *D. canis* ve *D. caprae*'nin mitokondriyal cox1-5 ve 12S gen parçaları ilk kez çoğaltılmıştır. Çalışma sonucunda mitokondriyal DNA 12S'nin cox-1 ve 16S'e göre daha yüksek tespit etkinliğine sahip olduğu ve *Demodex spp.*'nin sınıflandırılıp, tanımlanmasında iyi bir DNA barkodu olduğu belirtilmiştir (Hu ve ark. 2017).

2.1.8.6. Kültür Çalışmaları

Demodex akarları cilt mikrobiyotasının en büyük ve en kompleks canlılarıdır. Bağışıklık sistemiyle nasıl etkileşim halinde oldukları tam olarak bilinmemektedir. Bunun en büyük nedenlerinden birisi akarın ex vivo olarak canlı tutulamamasıdır (Lacey ve ark. 2016, Clanner-Engelshofen ve ark. 2018). Ancak farklı sıcaklık ve çeşitli maddeler içerisinde parazitin canlı kalabilme süreleri araştırılmıştır (Litwin ve ark. 2017). İnsanlarda yaşayan DF ve DB için in vitro optimum sıcaklığın 16-22 °C olduğu bildirilmiştir. Bu sıcaklıkta parazitlerin canlı kalma sürelerinin ortalaması DF için 68 saat ve DB için 88 saat olarak tespit edilmiştir. Anabiyoz faza geçtikleri 5 °C'de ise DF'nin 110 saat ve DB'nin 145 saat hayatta kaldığı saptanmıştır. Akarlar için en etkili ölümcül sıcaklık 58 °C'dir (Zhao ve ark. 2009). En uygun biyolojik ortamı bulmak için parafin yağı, domuz yağı, insan serumu, sodyum kloritli serum ve RPMI 1640/serokültür solüsyonları kullanılmıştır. Parazitlerin optimal sıcaklık olarak kabul edilmiş olan 16-22 °C 'de 80-90 saat RPMI 1640/serokültür solüsyonu ve insan serumunda canlı kalabildikleri gözlenmiştir. İnsan vücut sıcaklığı olan 36-37 °C'de ise parazitlerin en fazla 20-35 saat hayatta kalabildikleri gözlenmiştir (Zhao ve ark. 2011). Diğer bir araştırmada Hepes buffer, L-glutamin, insan serumu ve RPMI 1640/serokültür kullanılmış ve RPMI 1640+insan serumunda en uzun süre yaşadıkları bildirilmiştir (Humberto ve ark. 2015). Ayrıca akarların ışığa karşı olan duyarlılık çalışmaları sonucunda foto-negatif oldukları bildirilmiştir (Tsai ve ark. 2011).

2.1.9. Tedavi

Göz kapaklarının demodikozis tedavisi genel bir kural olarak birkaç ay sürer. Sarı merkür merhem (civa oksit merhem), kükürt merhem, kamforlu yağ, krotamiton, kolin esteraz inhibitörleri, sülfasetamid, steroidler, antibiyotikler ve antimikotik ilaçların kullanımı bazı iyileşmeler sağlar (Czepita ve ark. 2007). Özellikle *Demodex spp.*, ile ilişkili blefarit tedavisinde permetrin veya metronidazol topikal olarak uygulanmaktadır. Oral ivermektin ile de tedavide başarı sağlandığı bildirilmektedir. Günümüzde önerilen tedavi terpinen-4-ol (T4O) içeren çay ağacı yağı (tea tree oil, TTO) uygulamasıdır (Zorbozan ve ark. 2016).

Navel ve ark. (2019)'nın yapmış oldukları derlemede oküler demodikozisli hastalarda kullanılan tedavi çeşitleri sıralanmıştır. Buna göre göz kapağı hijyeni (Fulk ve ark. 1996, Gao ve ark. 2005, Koo ve ark. 2012, Murphy ve ark. 2018), % 50 TTO (Gao ve ark. 2005, Gao ve ark. 2007, Kheirkhah ve ark. 2007, Liang ve ark. 2010, Kim ve ark. 2011, Koo ve ark. 2012), % 5 TTO (Gao ve ark. 2012, Hirsch-Hoffmann ve ark. 2015), T4O içeren yüz yıkama suyu (Murphy ve ark. 2018), % 4 pilokarpin jel (Fulk ve ark. 1996), % 2 civa oksit merhem + eter uygulaması (Rodriguez ve ark. 2005), OcuSoft Lid Scrub Plus (OLSP) (1,2-oktanediol) (Murphy ve ark. 2018), Naviblef (% 0.02 TTO) ve % 2 metronidazol merhem (Hirsch-Hoffmann ve ark. 2015), sistemik metronidazol (Filho ve ark. 2011) ve sistemik ivermektin (Filho ve ark. 2011, Holzchuh ve ark. 2011, Salem ve ark. 2013, Hirsch-Hoffmann ve ark. 2015) uygulamaları mevcuttur.

Cliradex hijyen kiti (%50 TTO) (Cheng ve ark. 2015), Blefaritto jel (%4 TTO) ve Blefaritto kirpik şampuanı (%10 TTO) (Alver ve ark. 2017) gibi TTO'nun farklı formülasyonları tedavide kullanılmaktadır. Oküler demodikozisli hastalarda 4 hafta boyunca haftada 1 kez %50 TTO peelingi ve günde 2 kez %10'luk TTO şampuanı ile başarılı bir tedavi uygulanmıştır (Kim ve ark. 2011). Çay ağacı yağı şampuanına günde iki kez, bir ay boyunca (Gao ve ark. 2012, Hirsch-Hoffmann ve ark. 2015, Alver ve ark. 2017), T4O içeren yıkama suyuna ise günde iki kez, üç ay boyunca devam edilmesi önerilmektedir (Murphy ve ark. 2018). Fakat bazı hastalarda TTO kullanımı sonrası alerjik reaksiyon geliştiği ve tedavi komplikasyonu olarak oküler irritasyon meydana geldiği bildirilmektedir (Sędzikowska ve ark. 2015).

Pilokarpin jel (%4'lük) iki hafta boyunca gece yatarken kirpik diplerine sürülerek sabah jelin yıkanması önerilmiştir (Fulk ve ark. 1996). %4'lük pilokarpin HCl jel (bir ay boyunca) ve %50 dilüe edilmiş bebek şampuanı (üç ay boyunca) ile tedavi uygulanmıştır. Vakalarda %4'lük pilokarpin HCl jel ile % 37,5 oranında tam iyileşme, %40,6 oranında kısmi iyileşme sağlanırken, %21,9'u tedavide başarısız olmuştur. Bebek şampuanı ile tedavide tam iyileşme ve kısmi iyileşme sırasıyla %28,6 ve %37,5 olarak gözlenirken, %37,5 oranında tedavi başarısız olmuştur (Inceboz ve ark. 2009).

Enfestasyonun kontrolünde başarılı sonuç veren % 2 civa oksit merhem günde bir kez, altı hafta boyunca evde ve eter ise hastane ofisinde haftada bir uygulanmıştır. Ancak civa oksitin toksik etkisinin bulunduğu bildirilmektedir (Rodriguez ve ark. 2005).

OcuSoft Lid Scrub Plus (OLSP) 1,2-oktanediol içerir. Bu madde günde bir kez, dört hafta boyunca uygulanmış ve akarların sayısını azaltmıştır (Murphy ve ark. 2018).

Demodex folliculorum kaynaklı blefarit olgusunda Roza® Krem (%1 metronidazol +%2 üre) ile 1 ay boyunca topikal tedavi uygulanmıştır. Tedavi ile hastanın lezyonları dramatik olarak iyileşmiştir. Tedavi sonrası kontrolünde parazit sayısında azalma olduğu görülmüştür (Zorbozan ve ark. 2016). Günde bir kez, iki ay boyunca ve yatmadan önce kirpik diplerine uygulanan %2'lik metranidazol ise akarların sayısını sadece azaltabilmiştir (Hirsch-Hoffmann ve ark. 2015). Hastalarda %5 permetrin kremin herhangi bir yan etkisinin olmadığı, akar sayısını azalttığı ve blefarit semptomlarında düzelme sağladığı bildirilmektedir (Hecht ve ark. 2019).

Oküler demodikozis için ivermektin iki doz, 6 mg/os, 14 gün aralıklarla (Hirsch-Hoffmann ve ark. 2015); iki doz, 6 mg, 14 gün aralıklarla (Filho ve ark. 2011) ve iki doz, 200 µg / kg, 1 hafta arayla (Holzchuh ve ark. 2011, Salem ve ark. 2013) verilmiştir. Kombine sistemik tedavinin araştırıldığı çalışmada bir gruba metronidazol (2 hafta boyunca, günde üç kez 250 mg, günlük doz 750 mg) ile ivermektin (iki doz, 200 µg / kg, 1 hafta ara ile) birlikte uygulanmış, diğer gruba sadece ivermektin (iki doz, 200 µg / kg, 1 hafta arayla) verilmiştir. Kombine tedavinin akar sayılarını azaltmada daha başarılı olduğu bildirilmiştir (Salem ve ark. 2013).

Demodex ile ilişkili blefaritin birinci basamak lokal tedavisi olarak pilokarpin jel, TTO ve T4O göz yıkama gibi seçenekler önerilmektedir. İkinci basamak tedavi veya ciddi

durumlarda, ivermektin veya metronidazol gibi sistemik tedavinin lokal tedavilerle birlikte uygulanması tavsiye edilmektedir (Navel ve ark. 2019).

2.1.10. Korunma

Demodikozis tedavisinde ve korunmasında hijyen oldukça önemlidir. Hijyenik bir cilt için yüzün ve göz kapaklarının yumuşak bir sabunla, günde iki kez yıkanması tavsiye edilmektedir (Inceboz ve ark. 2009). Enfestasyon tedavisiyle birlikte hastalara temiz havlu kullanımı, yatak takımları ve yastık kılıflarının sıcak suyla yıkanması önerilmektedir. Akarın aile bireylerine bulaşma ihtimalinin göz önünde bulundurulması gerektiği ve benzer şikayeti olan aile bireylerine TTO ile göz kapağı temizliği tavsiye edilmektedir (Gao ve ark. 2005, Gao ve ark. 2007).

Demodex türleri konak spesifik olmasına rağmen, yoğun enfeste olmuş köpek ve kedilerden bulaşan *D. canis* ve *D. cati* insanlarda geçici bir dermatit oluşturabilir. Bu yüzden yoğun enfeste kedi ve köpeklerle uzun süreli temastan kaçınılmalı ve dikkatli olunmalıdır (Ütük ve Dumanlı 2015).

2.2.Oküler Demodikozis

Demodex enfestasyonu insanlarda yaygın olarak görülmesine rağmen uzun yıllardır oküler problemlerin nedeni olarak göz ardı edilmiştir (Cheng ve ark. 2015, Fromstein ve ark. 2018). Son dönem araştırmalarda blefarit, şalazyon gibi oküler problemlerin akar ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Lindsley ve ark. 2012, Yam ve ark. 2014).

2.2.1. Blefarit

Blefarit kirpik diplerinin ve göz kapaklarının inflamatuvar bir hastalığıdır. Genellikle iki taraflı ve simetrik olarak görünür. Etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. En yaygın şikayetler kaşıntı, batma, yanma, kızarıklık ve kirpik diplerinde kepeklenmedir. Bu oküler belirtilerin yanı sıra fotofobi ve bulanık görme gibi görsel problemlere de neden olur. Blefarit birkaç farklı şekilde sınıflandırılabilir. İlk sınıflandırma hastalık sürecinin uzunluğuna dayanmaktadır: akut veya kronik blefarit. İkinci sınıflandırma hastalığın anatomik konumuna dayanır:

ön/anterior (örnek; stafilokoksik ve seboreik) blefarit ve arka/posterior (örnek; MBD) blefarit (Lindsley ve ark. 2012). Anatomik tutulum yerine ve bulgulara göre:

- a) Stafilokoksik blefarit:** Özellikle gençlerde ve daha sık olarak kadınlarda görülür. Blefaritin bu tipi remisyonlar ve alevlenmelerle seyreder. Kapak serbest kenarının ön kısmında inflamasyon, eritem, telenjektazi, kirpik diplerinde folikül içinde abseler, kabuklanma ve ülserasyon görülmektedir. Bu olguların % 40'ından *Staphylococcus aureus*, neredeyse tamamından ise *S. epidermidis* izole edilmiştir. Etkin tedavi uygulanmazsa; kirpik kaybı, kirpiklerde pigmentasyon kaybı, punktum ve kapak ektropionu, iç ve dış hordeolum komplikasyon olarak hastalarda görülebilmektedir (McCulley ve Shine 2000, Jackson 2008).
- b) Seboreik blefarit:** Bu tipte hasta yaşı daha ileri olup, genellikle tüm hastalarda vücudun değişik alanlarında seboreik dermatit izlenmektedir. Kapak kenarı ön kısmında eritem, artmış sebum sekresyonu, kepeklenme ve kirpiklerde birbirlerine yapışma vardır. Kültür çalışmalarında normal flora elemanları izole edilmektedir (McCulley ve Shine 2000, Jackson 2008).
- c) Stafilokoksik ve seboreik blefarit:** Her iki grubun birleşimi olup, belirtiler ve bulgular seboreik grubun daha şiddetli olan tipi olarak görülebilir (McCulley ve Shine 2000, Jackson 2008).
- d) Meibomian bez disfonksiyonu:** Kapak serbest kenar posteriorunun kronik inflamasyonudur. Meibomian bezinin duktusunun aşırı keratinizasyonu duktuslarının tıkanmasına yol açmaktadır. Arka blefaritte; çapaklanma, inflamasyon göz kapağının içine ilerlediği için; konkresyonlar (göz taşı) ve meibomian bez ağızlarında tıkanıklık olduğu için tekrarlayan şalazyon sık görülmektedir. Özellikle kontakt lens intoleransı bildiren, genç yaş grubu hastalarda bu tip blefarit akla gelmelidir (McCulley ve Shine 2000, Jackson 2008).

Kronik blefarit göz kliniklerinde sık karşılaşılan ve tedaviye rağmen çoğu kez tekrarlayan bir hastalıktır (Zeytun ve Karakurt 2019). Blefarit tedavisinde antibakteriyel ve antihistaminik ilaçlar kullanılmaktadır (Cheng ve ark. 2015, Zorbozan ve ark. 2016). Kronik blefarite bazı bakterilerin kronik enfeksiyonu, atopi, sebore gibi bazı inflamatuvar deri hastalıklarının yanı sıra *Demodex* enfestasyonunun da neden olduğu düşünülmektedir

(Lindsley ve ark. 2012). *Demodex* pozitif blefaritli hastalarda göz kapağı görünümü Şekil 2.8’de sunulmuştur.



Şekil 2.8. *Demodex* pozitif blefaritli hastalarda göz kapağı görünümü: A) Gözlerinde kaşıntı, batma ve kirpik dibinde kepeklenme (a) olan kadın hasta göz kapağı, B) Gözlerinde kaşıntı, kızarıklık ve sulanma olan erkek hasta göz kapağı (Orijinal).

2.2.2. Şalazyon

Göz kapağında bulunan bezlerin enflamasyonuna hordeolum adı verilmektedir (Duman ve Duman 2015). Hordeolum dış göz kapağında oluşabilir ve arpacık olarak adlandırılır. İç kapakta da oluşabilir ancak şalazyon ile kolayca karıştırılabilir. Bu durum genellikle bir-iki hafta sürer, kendi kendini sınırlar ve çoğunlukla birkaç gün içinde spontan olarak drene olur. Sıcak kompresler ve topikal antibiyotikler kullanılır. Dış hordeolum, yağ (Zeis) bezlerinin veya ter (Moll) bezlerinin tıkanmasından kaynaklanır. Tıkanma, kirpik çizgisinde meydana gelir ve acı veren, kırmızı, şişmiş bir alan olarak ortaya çıkar. İç hordeolum ise meibomian bezlerinin tıkanmasından kaynaklanır ve püstül göz kapaklarının iç yüzeyinde oluşur (Bragg ve Le 2019). Ancak, enfeksiyon bazen gözlerdeki diğer bezlere ve dokulara yayılır, kronikleşir ve şalazyon gelişebilir (Lindsley ve ark. 2017).

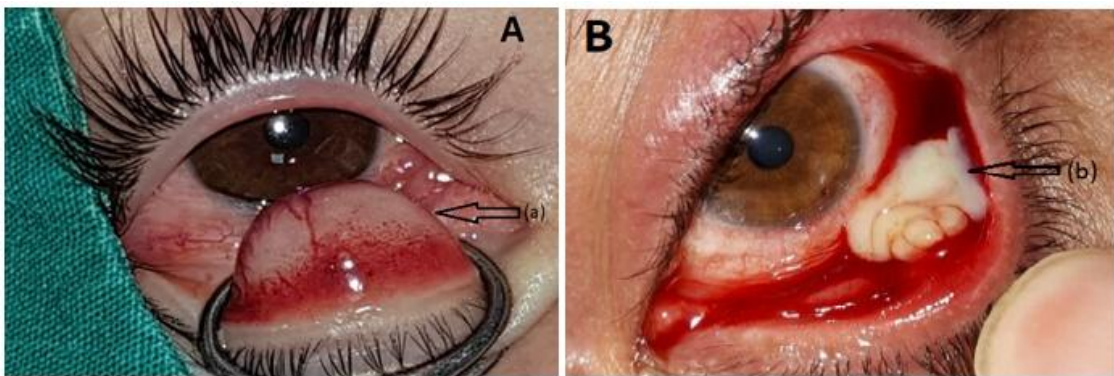
Şalazyon meibomian bezinin kistik, kronik granülatöz enflamasyondur (Duman ve Duman 2015, Tarkowski ve ark. 2015). Göz kapağının ortasındaki yağ bezinin etrafında oluşur. Başlangıçta, iltihap ağrı verebilir ve bir iç hordeolum olarak ortaya çıkabilir. Bununla birlikte ağrısız bir granülatöz nodül haline gelir ve aseptik, kronik bir iltihap olarak kabul edilir (Tarkowski ve ark. 2015, Bragg ve Le 2019). Şalazyonun bakteri

enfeksiyonu (Burkhart ve Burkhart 2008), viral konjonktivit (Mansour ve ark. 2006) ve *Demodex* akarları (Liang ve ark. 2014, Yam ve ark. 2014) ile ilişkili geliştiği bildirilmektedir. *Demodex* pozitif şalazyonlu hastalarda göz kapağı görünümü Şekil 2.9’da gösterilmiştir.



Şekil 2.9. *Demodex* pozitif şalazyonlu erkek (A, C) ve kadın (B) hastalarda göz kapağı görünümü (Orijinal).

Şalazyon tedavisinde topikal antibiyotikler ve sıcak pansuman önerilir. Tıbbi tedaviden fayda görmeyen hastalara cerrahi eksizyon gerçekleştirilir (Duman ve Duman 2015, Lindsley ve ark. 2017). Tedavide kapak hijeni de önemlidir. Tekrarlayan şalazyonda intralezyonal steroidler de kullanılmaktadır (Mansour ve ark. 2006). Şalazyonlu hastalarda cerrahi eksizyon ve kistin boşaltılması Şekil 2.10’da sunulmuştur.



Şekil 2.10. Şalazyonlu hastalarda (A, B) cerrahi eksizyon (a) ve kistin boşaltılması (b) (Orijinal).

2.3. Esansiyel Yağlar ve Genel Özellikleri

Esansiyel yağ bitkilerin yaprak, çiçek, tohum, meyve, kabuk veya kök kısımlarından elde edilen doğal bir üründür. Genellikle renksiz veya açık sarı renkli, kuvvetli kokulu, uçucu özelliğe sahip olan bu yağlar oda sıcaklığında sıvı halde bulunurlar ve kolaylıkla kristalleşebilen özelliğe sahiptirler. Su ile karışmadıkları ve organik çözücülerle çözündükleri için yağ olarak tanımlansalar da sabit yağlardan farklıdır. Esansiyel yağlar uçucu, aromatik ya da eterik yağlar olarak da isimlendirilmektedir (Kılıç 2008, Bayaz 2014). Bu yağlar “uçucu yağ” ismini açıkta bırakıldıklarında, oda sıcaklığında bile buharlaşabildiklerinden; “eterik yağ” ismini eter gibi uçtuklarından; “aromatik yağ” ismini aromaların orijini olduklarından; “esansiyel yağ” ismini güzel kokulu olmaları ve parfümeride kullanılmaları nedeniyle alırlar (Çalikoğlu ve ark. 2006).

Esansiyel yağlar halk arasında hastalıkların tedavisi amacıyla, gıda ürünlerinde koruyucu ve lezzet verici olarak yüzyıllardan beri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kullanılmaktadır. Ortaçağlardan beri kullanılan esansiyel yağların antibakteriyel, antiviral, antifungal, antiparazitik ve insektisidal etkileri olduğu bilinmektedir. Tüketiciler özellikle son yıllarda modern ilaçların istenmeyen yan etkileri, sentetik katkı maddelerinin potansiyel tehlikeleri nedeniyle doğal kaynaklardan elde edilen ürünleri tercih etmektedir. Bundan dolayı doğal katkı maddelerinin öneminin artmasıyla birlikte, esansiyel yağların gıda, meşrubat, sanitasyon, parfümeri, kozmetik, ilaç ve tarım sektörlerinde kullanımı artmış bulunmaktadır (Bayaz 2014). Ayrıca bitkilerden elde edilen esansiyel yağların antioksidan, antikanser ve antimikrobiyal özellikler dahil olmak üzere birçok biyolojik aktivite sergiledikleri onlarca yıldır bilinmektedir (Seow ve ark. 2014).

2.3.1. Esansiyel Yağların Elde Edilme Yöntemleri

Esansiyel yağlar Roma, Yunan ve özellikle Mısır medeniyetlerinde yaygın olarak kullanılmıştır. Son yıllarda alternatif tıbbın bir dalı olarak görülen aromaterapiye karşı duyulan ilgi, bu yağların kullanımını da artırmıştır (Kılıç 2008). “Esansiyel yağ” terimi ilk kez 16. yüzyılda, bir ilacın etkili bileşenini “Quinta esansı” olarak nitelendiren Paracelsus von Hohenheim tarafından kullanılmıştır (Bassole ve Juliani 2012). Terim ilk kez 16. yüzyılda kullanılsa da uçucu yağ elde etmek için 1300’lü yılların başında İspanya ve Fransa’da destilasyon metodu geliştirilmiştir. Farmakoloji gibi farklı dalların ihtiyacına

cevap verebilmek amacıyla 1550'li yıllara gelindiğinde yeni teknikler uygulanmaya başlanmıştır. Günümüzde klasik destilasyon yöntemlerinin yanı sıra ileri teknolojiyi kullanan modern yöntemler de uygulanmaktadır (Kılıç 2008). Esansiyel yağ eldesinde kullanılan yöntemler Çizelge 2.6'da verilmiştir.

Çizelge 2.6. Esansiyel yağ eldesinde kullanılan yöntemler (Bayaz 2014).

1. Damıtma (destilasyon) yöntemi: Bileşenleri kaynama noktaları arasındaki farklardan yararlanarak ayırma işlemidir.	a) Su ile damıtma (Hydro distillation) b) Su buharında damıtma (Steam distillation) c) Vakum altında damıtma (Vacuum distillation)
2. Ekstraksiyon yöntemi: Uçucu yağın bir çözücü içerisinde çözündürülerek alınması işlemidir.	a) Çözücü ekstraksiyonu (Solvent extraction) b) Süperkritik sıvı ekstraksiyonu (Supercritical fluid extraction) c) Mikrodalga yardımıyla ekstraksiyon (Microwave-assisted extraction) d) Sıkıştırılmış çözücü ekstraksiyonu (Pressurised solvent extraction) e) Katı faz mikro ekstraksiyon (Solid phase microextraction) f) Çok yönlü ekstraksiyon (Simultaneous distillation extraction)
3. Presleme yöntemi (mekanik ekstraksiyon): Ürünün bez torba içerisinde hidrolik pres altında sıkılmasıyla uçucu yağlarının alınması işlemidir.	

Bu yöntemler arasında su destilasyonu, uçucu bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan en yaygın yöntemdir. Mikrodalga ekstraksiyonu ve katı faz mikro ekstraksiyonu gibi yöntemler nitelik olarak tatmin edici sonuçlar verse de, ekonomik olarak daha fazla yük getirmektedir. Her yöntemin kendi içinde artı ve eksileri bulunmaktadır. Kullanıcının amaç ve imkanları doğrultusunda yöntem seçimine gitmesi gerekmektedir (Kılıç 2008).

2.3.2. Çay Ağacı

Çay ağacı (tea tree) son yıllarda Avrupa ve Kuzey Amerika’da olduğu gibi ülkemizde de doğal olması nedeniyle popüler hale gelmiş bir bitkidir. Bitkinin gerçek çay bitkisi (*Camelia sinensis*) ile koku, tat ve bileşim açısından herhangi bir benzerliği bulunmamaktadır. Çay ağacı (Çizelge 2.7, Şekil 2.11) özellikle çeşitli kozmetik preparatlar ve bakım ürünleri içerisinde yer almaktadır. Geleneksel tıpta bitkinin yaprakları antiseptik etkisi nedeniyle yıllarca kullanılmış olsa da dünyaya tanıtımı 1700’lü yıllarda gerçekleşmiştir. Halk arasında soğuk algınlığında, baş ağrılarında, böcek ısırıklarında ve cilt enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanmıştır. Tıp dünyasında ise bu bitkinin uçucu yağından ilk kez 1930’da ‘‘Medical Journal of Australian’’ dergisinde bahsedilmiştir. (Çakır ve ark. 2005).

Çizelge 2.7. *Melaleuca alternifolia* L. taksonomisi (USDAa 1862).

Alem	Plantae
Alt alem	Tracheobionta
Bölüm	Magnoliophyta
Sınıf	Magnoliopsida
Alt sınıf	Rosidae
Takım	Myrtales
Familya	Myrtaceae
Cins	Melaleuca
Tür	<i>Melaleuca alternifolia</i> L.



Şekil 2.11. *Melaleuca alternifolia* L. bitkisi (Varma ve ark. 2018).

Antimikrobiyal etki göstermesi, deriye kolay penetre olması ve irritasyon yapmaması gibi nedenlerden dolayı ideal bir dezenfektan olarak kabul edilmektedir. Çay ağacı yağı çeşitli konsantrasyonlarda veya dilüe edilmeden krem, merhem, el ve vücut

losyonları, yüz temizleyiciler, tırnak temizleyiciler, sabun, şampuan, ağız suları ve diş pastaları gibi bakım ürünlerinde yer almaktadır (Çakır ve ark. 2005).

Dünyada “Tea tree” olarak bilinen bitkiler başlıca üç cins altında toplanmaktadır. Bitkiler ve elde edilen uçucu yağlar şu şekilde sıralanabilir (Carson ve Riley 2001);

- *Melaleuca alternifolia* (Australian Tea Tree), Australian Tea Tree Oil (ATTO)
- *M. cajuputi* (Swamp Tea tree, Paperbark Tea Tree), Cajuput Oil
- *M. quinquenervia* (Broad-leaved Tea tree, Broad-leaved Paperbark), Niaouli Oil
- *Leptospermum scoparium*, Manuka Oil
- *Kunzea ericoides*, Kanuka Oil

Bunlardan tıbbi kullanımı ve ekonomik değeri olan sadece *M. alternifolia*’dan üretilen “Australian Tea Tree Oil (ATTO)” yağdır. Manuka ve Kanuka Oil adı verilenler “Yeni Zelanda tea tree yağları” olarak da isimlendirilmektedirler. Ayrıca *Melaleuca* cinsi içerisinde *M. linariifolia*, *M. dissitiflora* ve *M. uncinata* gibi türler bulunmaktadır. Ancak bunların hepsi tıbbi değeri olan çay ağacı yağından farklı bileşime sahiptirler (Carson ve Riley 2001, Çakır ve ark. 2005).

Melaleuca alternifolia’nın ticari üretimi Avusturalya’da (New South Wales ve Queensland) yapılmaktadır. Bitki New South Wales’in Kuzeydoğu kıyısında Clarence ve Richmond nehirleri civarında doğal olarak yetişmektedir (Carson ve Riley 2001).

Melaleuca alternifolia esansiyel yağlarından çeşitli farmakolojik bileşenler izole edilmiştir. Bunlar arasında terpinen-4-ol, γ -terpinen, 1,8-sineol ve α -terpinen gibi başlıca bileşenler yer almaktadır. Bu yağın en önemli bileşiği terpinen-4-ol’dur (Tighe ve ark. 2013, Karakurt ve Zeytun 2018).

2.3.3. Çörek Otu

Çörek otu çeşitli şifalı bitkiler arasında tarihsel olarak mucize bir bitki olarak bilinmektedir. Genellikle kara kimyon olarak da bilinen çörek otu Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Batı Asya'da yaygın olarak yetişmektedir. Aynı zamanda dünya çapında birçok ülkede yetişen yıllık bir bitkidir. Tohumlar, özellikle unlu mamuller ve peynir gibi yiyecekler için ve geleneksel tatlı yemeklerin hazırlanmasında baharat olarak kullanılır. Çörek otu (Çizelge 2.8, Şekil 2.12) uzun süredir akut ve kronik rahatsızlıkların tedavisinde, diüretik, terletici, mide ve karaciğer toniği gibi davranan doğal bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Ayrıca tohum özü antidiyabetik, antikanser, immünomodülatör, analjezik, antimikrobiyal, antienflamatuar, spazmolitik, bronkodilatuar, hepatoprotektif, antihipertansif, renal koruyucu ve antioksidan dahil olmak üzere birçok faydalı biyolojik etkiye sahiptir (Topcagic ve ark. 2017).

Çizelge 2.8. *Nigella sativa* L. taksonomisi (USDAAb 1862).

Alem	Plantae
Alt alem	Tracheobionta
Bölüm	Magnoliophyta
Sınıf	Magnoliopsida
Alt sınıf	Magnoliidae
Takım	Ranunculales
Familya	Ranunculaceae
Cins	Nigella
Tür	<i>Nigella sativa</i> L.



Şekil 2.12. *Nigella sativa* L. bitkisi ve tohumu (Güzelsoy ve ark. 2018).

Ülkemizde çörek otunun 12 farklı türü yetiştirilmektedir. Bunlardan en yaygın olanları *Nigella sativa*, *N. damascena* ve *N. arvensis*'dir. Tohumları halk hekimliğinde ve baharat olarak kullanılmaktadır. Çörek otu ülkemizin Afyon, Isparta, Burdur ve Konya gibi illerinde yaygın olarak üretilmektedir. Ülkemizde tarımı yapılan ve ticarete konu olan tek tür *Nigella sativa* L.'dir (Bulca 2014).

Çörek otu tohumunun besin değeri oldukça yüksektir ve çeşitli aktif kimyasal bileşenler içermektedir. Tohumun yapısında başlıca doymuş/doymamış sabit yağlar (%31,0,-35,5), karbonhidratlar (%33,0-34,0), proteinler (%16,0-19,9), uçucu yağlar (%0,4-0,45), amino asitler, mineraller (kalsiyum, çinko, fosfat), vitaminler (askorbik asit, tiyamin, niasin, pridoksin ve folik asit), alkaloidler, tanenler, saponinler, lifler bulunmaktadır (Güzelsoy ve ark. 2018). Türkiye’de yapılan çalışmalarda çörek otu (*Nigella sativa*) tohumunun esansiyel yağlarından çeşitli farmakolojik aktif kimyasal maddeler izole edilmiştir. Bu maddeler arasında timokinon, timol, ditimokinon, timohidrokinon, d-limonen, p-simen, α ve β -pinen, trans-anetol, nigellon ve karvakrol yer almaktadır. Bu yağın en önemli bileşiği timokinondur (Işık ve ark. 2017, Güzelsoy ve ark. 2018).

2.3.4. Sarı Kantaron

Hypericum perforatum uzun yıllardan beri dünyada en çok bilinen ve kullanılan tıbbi bir bitkidir. Anglo-sakson halk tıbbında İngilizce “ St. John’s Wort”, Almanca “ Johanniskraut” adlarıyla ve Türkiye’de ise “ Sarı kantaron, yaraotu, binbirdelik otu, kılıçotu, kanotu, mayasılotu, koyunkıran, batof” isimleriyle bilinmektedir. Birçok ülkede bazı türleri yerel halk tarafından farklı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Akgöz 2013). Farklı türler yüzyıllardan beri halk ilacı olarak sinir hastalıkları, siyatik, eklem iltihabı, adet krampları, bazı cilt hastalıklarının tedavisi ve mide rahatsızlıklardan kaynaklanan ağrıların giderilmesinde kullanılmaktadır. Sarı kantaron (Çizelge 2.9, Şekil 2.13) 1990’lardan beri klinik ve laboratuvar şartlarında yoğun olarak çalışılmaktadır. Antioksidan ve yara iyileştirici olmasının yanı sıra özellikle depresyon tedavisinde kullanılan bu bitkinin en az tirisiklik antidepresanlar kadar etkin olduğu bildirilmektedir (Çırak ve Kurt 2014).

Çizelge 2.9. *Hypericum perforatum* L. taksonomisi (USDAd 1862).

Alem	Plantae
Alt alem	Tracheobionta
Bölüm	Magnoliophyta
Sınıf	Magnoliopsida
Alt sınıf	Dilleniidae
Takım	Theales
Familiya	Clusiaceae /Guttiferae
Cins	<i>Hypericum</i>
Tür	<i>Hypericum perforatum</i> L.



Şekil 2.13. *Hypericum perforatum* L. bitkisi (USDAd 1862).

Dünyanın farklı coğrafyalarında, ekvator kuşağından kuzeyde İskandinav ülkelerine kadar yayılış gösteren 482 *Hypericum* türü bulunmaktadır. Ülkemizde bulunan 96 türün 46'sı endemiktir (Çırak ve Kurt 2014). Sarı kantaron Asya, Batı Avrupa ve Kuzey Afrika'da doğal olarak dağılım gösterirken, ülkemizde Karadeniz, Marmara, Ege, Orta ve Doğu Anadolu, Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz Bölgelerinde yetişmektedir (Altan ve ark. 2015). Türkiye'de *Hypericum perforatum* dışında diğer yaygın türler *H. triggetrifolium*, *H. calycinum*, *H. empetrifolium*, *H. scabrum* ve *H. tedrapetum*'dir (Aksu ve Altınterim 2015).

Sarı kantaronun toprak üstü kısımlarının hidroalkolik ekstraları; % 60 etanol veya % 80 metanol içerir. Bu ekstre içerikleri altı ana gruptan oluşur. Bu gruplar; naftodiantron, floroglusinoller, flavonoidler, biflavonlar, fenilpropanlar ve proantosiyanidinlerdir. Bunların yanında daha az oranlarda, taninler, ksanton, uçucu yağlar ve amino asitler de mevcuttur. Sarı kantaronun çiçeklerinden elde edilen esansiyel yağlarda dodekanol, viridiflorol, spatulenol, karotol ve tetradekanol'ün fazla olduğu bildirilmiştir (Altan ve ark. 2015). Bitkinin farmakolojik etkilerinin daha çok yapısındaki amentoflavon, hiperforin ve hiperisinden kaynaklandığı belirtilmektedir. Bu maddeler bitkiye antiinflamatuvar, antiviral ve antibakteriyel özellikler kazandırmaktadır (Çırak ve Kurt 2014, Altan ve ark. 2015).

2.3.5. Adaçayı

Lamiaceae (ballıbabagiller)

familyası üyeleri 45 cins ile temsil edilen, uçucu ve aromatik yağ içermelerinden dolayı farmakoloji ve parfümeride kullanılan hoş kokulu bitkilerdir. Türkiye’de adaçayı olarak adlandırılan cins ‘Salvia’dır. Esansiyel yağ ve baharat olarak kullanılan bu bitkiler süs bitkisi olarak da yetiştirilir (İpek ve Gürbüz 2010). Adaçayı (Çizelge 2.10, Şekil 2.14) halk arasında iştah açıcı, gaz söktürücü, kuvvet verici, antiseptik, mide ağrılarını kesici, ateş düşürücü, öksürük giderici, bronşit, astım ve soğuk algınlığına karşı koruyucu, ağrı kesici, kan dindirici, deri döküntüleri ve yara iyileşmesi, idrar sökücü etkisinden dolayı böbrek taşlarının düşürülmesi ve şeker hastalığı gibi rahatsızlıkların giderilmesinde dahilen ve haricen kullanılmaktadır (Yılmaz ve Güvenç 2007).

Çizelge 2.10. *Salvia officinalis* L. taksonomisi (USDAe 1862).

Alem	Plantae
Alt alem	Tracheobionta
Bölüm	Magnoliophyta
Sınıf	Magnoliopsida
Alt sınıf	Asteridae
Takım	Lamiales
Familya	Lamiaceae/Labiatae
Cins	Salvia
Tür	<i>Salvia officinalis</i> L.



Şekil 2.14. *Salvia officinalis* L. bitkisi (Radosavljevic ve ark. 2015).

Dünyada çoğunlukla Amerika ve Güney-Batı Asya kıtalarında yayılış göstermekte olan *Salvia* cinsine ait yaklaşık 900 tür bulunmaktadır. *Salvia* cinsi içerisinde Avrupa kıtasında 36 tür, eski Sovyetler Birliği sınırları içinde ise 75 tür ve İran’da 70 tür bulunmaktadır. Türkiye’de ise 97 tür bulunmaktadır. Coğrafik bölgelere göre Ege ve Akdeniz Bölgesinde 31, İç Anadolu Bölgesinde 23, Doğu Anadolu Bölgesinde 21, Karadeniz ve Marmara Bölgesinde 11, Güneydoğu Anadolu Bölgesinde 2 endemik tür

bulunmaktadır. Ülkemizde *Salvia fruticosa*, *S. sclarea*, *S. cryptantha*, *S. multicaulis* ve *S. tomentosa* türlerinin ticareti yapılmaktadır. Yıllık ihracat değişmekle birlikte en fazla ticareti yapılan tür *S. fruticosa* (*S. triloba*)'dır (İpek ve Gürbüz 2010). Avrupa Farmakopesinde “tıbbi adaçayı” olarak kayıtlı olan *Salvia officinalis* türüdür (Yılmaz ve Güvenç 2007). Dünyada yaygın olarak kültürü yapılan tıbbi adaçayının son yıllarda Türkiye’de de kültürü yapılmaya başlanmıştır (Başyigit ve Baydar 2017).

Salvia officinalis uçucu yağının kimyasal bileşenleri gaz kromatografisi/kütle spektrometrisi yöntemi ile analiz edildiğinde 1,8-sineol, α -tuyon, kamfor ve β -tuyon gibi maddeler saptanmıştır (Başyigit ve Baydar 2017, Cutillas ve ark. 2017, Wijesundara ve Rupasinghe 2018).

2.3.6. Kekik

Lamiaceae familyasına yer alan *Thymus* cinsi tıbbi değeri olan, çok yıllık ve aromatik otsu bir bitkidir. Kekik (Çizelge 2.11, Şekil 2.15) taze ve kurutulmuş şekilde baharat olarak tüketildiği gibi çayı, suyu ve yağı ile oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir. Eski çağlardan beri bilinen ve en fazla tıbbi amaçla kullanılan kekik kimya, gıda, kozmetik, zirai mücadele ve çeşitli sanayi alanlarında da kullanılan önemli bir bitkidir (Koyuncu ve ark. 2017). Özellikle tıbbi açıdan değerli olan *Thymus* cinsi sindirim, sinir, boşaltım, kan ve dolaşım sistemi rahatsızlıkları, doku ve damar büzücü, iştah açıcı, baş ve diş ağrısı, soğuk algınlığı ve üst solunum yolu enfeksiyonları, alerjik nezleler gibi solunum sistemi rahatsızlıkları, yara veya yanıklarda haricen, gut, romatizma, raşitizm ve kas gevşetici olarak kullanılmaktadır (Koyuncu ve ark. 2017).

Çizelge 2.11. *Thymus serpyllum* L. taksonomisi (USDAf 1862).

Alem	Plantae
Alt alem	Tracheobionta
Bölüm	Magnoliophyta
Sınıf	Magnoliopsida
Alt sınıf	Asteridae
Takım	Lamiales
Familya	Lamiaceae/Labiatae
Cins	Thymus
Tür	<i>Thymus serpyllum</i> L.



Şekil 2.15. *Thymus serpyllum* L. bitkisi (Jaric ve ark. 2015).

Güçsüz, zayıf ve solgun çocuklara da kekik banyosu yaptırılması önerilmektedir. Çocuklarda kansızlığı önler. Kekik çayı ile ayrıca adet kanamaları dengelenmektedir. Adet zamanlarındaki kramplı ağrıları geçirilebilmektedir. Ergenlik sivilceleri iyileştirilebilmektedir. Vücuttaki yağları eritir ve kilo vermeye yardımcı olur. Bağırsak parazitlerine karşı etkidir. Ağız antiseptiğidir ve diş ağrısını giderir. Kırılan, dökülen saçları canlandırır ve hoş bir parlaklık verir (Benli ve Yiğit 2005).

Türkiye’de kekik tek bir türe ait bitkilerden oluşmaz. Halk arasında beş farklı cinse ait tür kekik olarak bilinmekte ve isimlendirilmektedir. Bunlar *Thymus*, *Origanum*, *Satureja*, *Coridothymus* ve *Thymbra* cinsine ait türlerdir (Sarı ve Altunkaya 2015). Türkiye’de *Thymus* cinsi 46 tür ve 46 tür altı taksonla temsil edilmektedir. Bunlardan 18’i endemik türler arasındadır (Koyuncu ve ark. 2017). *Thymus* cinsi üyelerinden olan *Thymus serpyllum* ülkemizde yaygın olarak bulunmaktadır (Özkan ve ark. 2010, Sonmezdag ve ark. 2016). Bu tür 2003 yılından bu yana European Farmakope’ye göre ilaç olarak sınıflandırılmaktadır (Özkan ve ark. 2010). Ülkemizde *T. vulgaris*, *T. sipyleus*, *T. capitatus* (Tanker ve İliulu 1981) ve *T. zygoides* (Koyuncu ve ark. 2017) gibi önemli türler de bulunmaktadır.

Kekik esansiyel yağı yüksek konsantrasyonda timol ve karvakrol içerir (Tanker ve İliulu 1981, Salehi ve ark. 2018). *Thymus* cinsi kekikte bulunan diğer maddeler 1,8-sineol, linalol, α -pinen, borneol, kamfor, geraniyol, α -sital ve β -sital’dır (Ait-Ouazzou ve ark. 2011, Hassan ve ark. 2018, Salehi ve ark. 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Araştırmaya 01.11.2018 ve 15.11.2019 tarihleri arasında Özel Osmaniye Sevgi Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğine çeşitli oküler şikayetler ile başvuran; 330 kronik blefarit ve 70 şalazyon tanısı almış toplam 400 hasta ve kontrol grubu olarak herhangi bir göz hastalığı ve oküler semptomu olmayan 130 gönüllü dahil edilmiştir. Gebe olanlar, 18 yaşını doldurmamış olanlar, son 1 ay içerisinde antiparaziter tedavi almış olanlar, son 6 ay içerisinde göz ameliyatı geçirmiş olanlar ve herhangi bir sebeple imza atamayacak durumda olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya başlamadan önce Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.10.2018 tarihinde 2018/154 numaralı çalışma onayı alınmıştır (Ek-1). Araştırmaya dahil olan tüm katılımcılara yaş, cinsiyet, genel göz şikayetleri (yanma, batma, kuruluk, kaşıntı, bulanık görme, kirpik diplerinde kepeklenme), sistemik hastalıkları (diyabet, kanser, böbrek rahatsızlığı), evde veya bahçelerinde hayvan beslemeleri ile ilgili kısa anket (Ek-2) uygulanmıştır ve onam formu (Ek-3) doldurtulmuştur.

3.2. Kullanılan Cihaz ve Sarf Malzemeler

Işık mikroskobu ve rodajlı lam mikroskopik inceleme ve parazit yaşam süresi gözlenmesinde, pudrasız eldiven laboratuvar çalışmalarında, standart petri kabı, rulo pamuk, distile su ve pipet akar nem odası hazırlanmasında, esansiyel yağlar (çay ağacı yağı, çörek otu yağı, sarı kantaron yağı, adaçayı yağı, kekik yağı) ve mineral yağ akar yaşam süresi üzerine etkinin gözlenmesinde kullanıldı. Mikroskoptaki görüntülerin fotoğraflandırılmasında cep telefonu ve mikroskop telefon aparatı kullanıldı (Şekil 3.1).

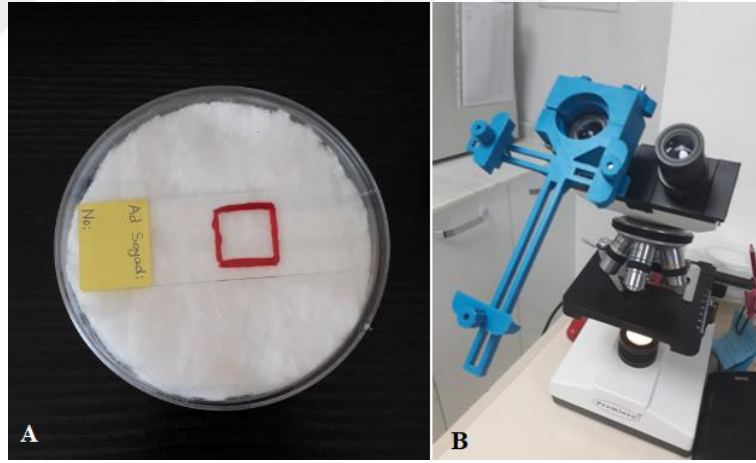
3.3. Örnek Alma

Unilateral göz rahatsızlığı olan hastaların problemleri gözlerinden, bilateral göz rahatsızlığı olan hastaların veya herhangi bir göz problemi olmayan gönüllülerin ise sağ gözlerinden örnek alındı. Kirpik epilasyonu yöntemi ile her bireyin alt ve üst göz kapaklarından üçer adet olmak üzere toplam altı adet kirpik alındı.

3.4. Örneklerin İncelenmesi

Gönüllülerden materyal elde edilmesinde sırasıyla aşağıdaki aşamalar takip edildi;

- * İn vitro çalışmada kullanılacak esansiyel yağların örnek üzerinde dağılmadan kalabilmesi için mikroskop lamının üzerine oje ile kareler (1,5 cm²'lik) yapıldı (Şekil 3.1).
- *Numune alınacak gönüllünün göz bölgesinde herhangi bir krem, losyon ve makyaj olmamasına ve bölgenin kuru olmasına dikkat edildi.
- *Mikroskop lamının üzerine hastanın adı/soyadı ve numarası yazıldı.
- *Gönüllülerden alınan kirpikler lam üzerindeki karelere yerleştirildi.
- *Çalışılacak olan esansiyel yağdan 3 damla (150 µl) lam üzerindeki kirpiklere damlatıldı.
- * *Demodex spp.*, varlığı ışık mikroskopunda x40 ve x100'lük büyütmelerde incelendi. *Demodex* türlerinin ayırımı ilgili literatürlere (Desch ve Nutting 1972, Nutting 1976) göre yapıldı.



Şekil 3.1. Örneklerin incelenmesi: A) Akar nem odası içerisinde lam, B) Fotoğraf çekiminde kullanılan mikroskop telefon aparatı (Orijinal).

3.5. İn Vitro Çalışma

Çalışmada kullandığımız tüm bitkisel yağlar ISO9001, ISO22000, ISO22716 sertifikasyonlarına uygun olarak üretilmiş, insanlarda kullanım için ruhsatlandırılmış ve üretim fabrikasından temin edilmiştir (Mecitefendi, Yeşilvadi Bitkisel Kozmetik ve Sağlık Ürünleri Gıda San. ve Tic. Ltd. Şti, İzmir, Türkiye).

Demodex spp., pozitif bulunan kirpiklerden izole edilen erişkin parazitler in vitro çalışma için gruplara ayrıldı. Kullanılan esansiyel yağlar ve grupları aşağıdaki şekilde oluşturuldu;

*Grup 1: Çay ağacı yağı (pozitif kontrol grubu): *Melaleuca alternifolia L.* 'den su buharı distilasyonu yolu ile üretilmiş %100 Çay Ağacı Yağı (ÇAY).

*Grup 2: Çörek otu yağı: *Nigella sativa L.* tohumlarından soğuk pres yöntemi ile üretilmiş %100 Çörek Otu Yağı (ÇOY).

*Grup 3: Sarı kantaron yağı: *Hypericum perforatum L.* 'den infüzyon yöntemi ile üretilmiş %100 Sarı Kantaron Yağı (SKY).

*Grup 4: Adaçayı yağı: *Salvia officinalis L.* 'den su buharı distilasyonu yolu ile üretilmiş %100 Adaçayı Yağı (AY).

*Grup 5: Kekik yağı: *Thymus serpyllum L.* 'den su buharı distilasyonu yolu ile üretilmiş %100 Kekik Yağı (KY).

*Grup 6: Mineral yağ (negatif kontrol grubu): Sigma –Aldrich (Steinheim, Germany) 'in Mineral Yağı (MY) kullanıldı.

İlk beş grupta bulunan yağların %100, %50, %25 ve %5'lik konsantrasyonları ile dörder alt grup oluşturuldu. Kekik yağında alınan olumlu sonuçtan dolayı %1'lik konsantrasyonu da çalışıldı. Esansiyel yağların farklı konsantrasyonları hazırlanırken mineral yağ kullanıldı. Her grupta 50 parazit incelendi. Toplamda oluşturulan 22 grupta 1100 parazitin yaşam süresi incelendi ve kaydedildi.

Çalışılacak olan esansiyel yağların antiparaziter etkisi DF ve DB için in vitro optimum sıcaklığın 16-22 °C olduğu (Zhao ve ark. 2009) ortamda gerçekleştirildi. Bu süreçte parazitler akar nem odalarında muhafaza edildi. Akar nem odası için standart petri kabının tabanını kaplayacak şekilde düz, pamuklu pedler yerleştirildi. Pamuğu nemlendirmek için üzerine pipet ile 9 ml distile su eklenerek nem odası (Şekil 3.1) oluşturuldu (Lacey ve ark. 2016). Hareket değerlendirme kriterlerine göre ışık mikroskopunda x100 ve x400 büyütmede yaşam süreleri kontrol edildi. Bu kriterlere göre akarın şeliser veya bacakları bir dakika boyunca hareketsiz kaldıysa, 30 dakika sonra ikinci

bir gözlem gerçekleştirildi. Akar, hala hareketsiz ise ölü olarak kabul edildi (Zhao ve ark. 2009). Parazitlerin hareketliliği farklı zaman aralıklarında şu şekilde incelendi:

*0-60 dakika arası sürekli gözlem

*60-180 dakika arası her 5 dakikada bir gözlem

*180-360 dakika arası her 15 dakikada bir gözlem

*360-720 dakika arası her 1 saatte bir gözlem

*720 dakikadan sonra her 2 saatte bir gözlem

3.6. Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometrisi (GC/MS) Analizi

Çalışmada kullanılan esansiyel yağlardan *Melaleuca alternifolia* L. (çay ağacı) yağı, *Salvia officinalis* L. (adaçayı) yağı ve *Thymus serpyllum* L. (kekik) yağının etken madde ve miktar tayini analizleri GC/MS yöntemiyle Çukurova Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında yaptırılmıştır.

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin normal dağılımlı olup olmadığı kıyaslanırken Kolmogorov Smirnov testi yapıldı. Analizlerde One-way Anova, t-test, Ki Kare (χ^2), Fisher's Exact ve Spearman Korelasyon testleri kullanıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel incelemeler SPSS 22.0 for Windows (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL) (SPSS Inc., Chicago, USA) paket programı ve Prism 7 for Windows (Version 7.04) ile yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. *Demodex spp.*, Pozitifliğinin Gruplara Göre Dağılımı

Çalışmada Göz Hastalıkları Polikliniğine çeşitli oküler şikayetler ile başvuran; 330 kişilik kronik blefarit grubu, 70 kişilik şalazyon grubu, herhangi bir göz hastalığı ve oküler semptomu olmayan 130 kişilik sağlıklı kontrol grubunda DF ve DB araştırıldı. Bu araştırmada toplam 530 gönüllünün kirpik örnekleri mikroskopik olarak incelendi.

Kirpik epilasyon yöntemi ile alınan örneklerde yoğun *Demodex spp.*, varlığı Şekil 4.1’de, parazitin yumurta, larva, nimf ve erişkin formları ise Şekil 4.2’de sunuldu.



Şekil 4.1. Yoğun *Demodex spp.*, varlığı (x40, orijinal).



Şekil 4.2. Parazitin yumurta, larva, nimf ve erişkin formları; a) *D. folliculorum* yumurtası (x400), b) *Demodex* spp., larvası (x400), c) *Demodex* spp., nimfi (x100), d-e) *D. folliculorum* yumurta ve erişkinleri (x100), f) *D. folliculorum* erişkini (x400), g) *D. brevis* erişkini (x400) (Orijinal).

Demodex pozitifliği hasta grubunda %74,5 (298/400) ve kontrol grubunda %16,2 (21/130) olarak tespit edildi. Kirpiklerinde *Demodex spp.*, saptananların yaygınlığı incelendiğinde blefarit (n=330) ve şalazyon (n=70) tanısı almış olan toplam 400 kişilik hasta grubunda parazite rastlanma oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,0001$). Tanı gruplarına göre *Demodex spp.*, görülme durumunun karşılaştırılması Çizelge 4.1’de sunuldu. Parazit yaygınlığı hem blefarit (%75,5) hem de şalazyon gruplarında (%70) kontrol grubuna (%16,2) kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Ancak blefarit ve şalazyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,37$).

Çizelge 4.1. Gruplarda *Demodex spp.*, görülme durumunun karşılaştırılması.

		<i>Demodex spp.</i>			p
		Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Toplam n	
Tanı	Blefarit	81 (24,5)	249 (75,5)	330	<0,001*
	Şalazyon	21 (30)	49 (70)	70	<0,001*
	Kontrol	109 (83,8)	21 (16,2)	130	
Toplam		211 (39,8)	319 (60,2)	530	

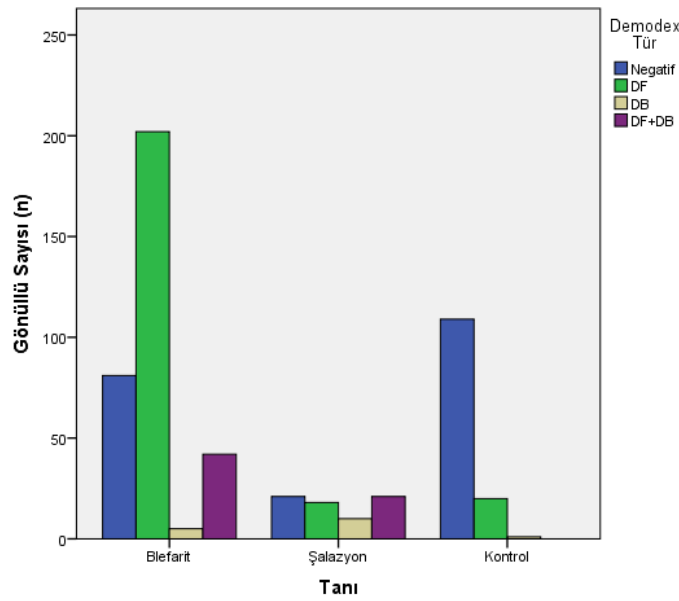
* Blefarit ve şalazyon grupları Fisher’s Exact test kullanılarak kontrol grubuyla kıyaslandı.

Blefarit grubunda %74 (244/330) DF ve %14,2 (47/330) DB; şalazyon grubunda %55,7 (39/70) DF ve %44,3 (31/70) DB; kontrol grubunda %15,4 (20/130) DF ve %0,8 (1/130) DB tespit edildi. Tanı gruplarında *Demodex* türlerinin tek tek veya birlikte bulunma durumları Çizelge 4.2’de verildi.

Çizelge 4.2. *Demodex* türlerinin gruplara göre dağılımı.

			Demodex tür dağılımı				
			Negatif	Sadece DF	Sadece DB	DF+DB	Toplam
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tanı	Blefarit	n	81	202	5	42	330
		(%)	(24,5)	(61,3)	(1,5)	(12,7)	(100)
	Şalazyon	n	21	18	10	21	70
		(%)	(30,0)	(25,7)	(14,3)	(30,0)	(100)
	Kontrol	n	109	20	1	0	130
		(%)	(83,8)	(15,4)	(0,8)	(0)	(100)
Toplam	n	211	240	16	63	530	
	(%)	(39,8)	(45,3)	(3,0)	(11,9)	(100)	

Blefarit tanılı hastalarda DF ile DB varlığı karşılaştırıldığında anlamlı derecede DF görülme sıklığı yüksek bulundu ($p<0,05$). Şalazyon tanılı hastalarda ise DF ve DB görülme sıklığı arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Gruplar ve *Demodex* türleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise anlamlı fark saptandı ($\chi^2= 203,3$; $p<0,05$). Blefarit grubunda DF görülme sıklığı şalazyon ve kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Şalazyon grubunda ise DB görülme sıklığı blefarit ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Gruplarda *Demodex* türlerinin dağılımı Şekil 4.3’de gösterildi.



Şekil 4.3. Gruplarda *Demodex* türlerinin dağılımı.

Ortalama *Demodex* sayısı tüm blefaritli hastalarda $6,03 \pm 6,75$ (min:0, max: 56)/6 kırpık, tüm şalazyonlu hastalarda $4,62 \pm 4,92$ (min:0, max:21)/6 kırpık ve kontrol grubunun tamamı içerisinde $0,54 \pm 1,53$ (min:0, max:10)/6 kırpık olarak tespit edildi. Ortalama akar sayılarında blefarit ve şalazyon grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,108$). Blefarit ve şalazyon grupları kontrol grubuyla kıyaslandığında ise anlamlı fark tespit edildi ($p<0,0001$).

Demodex pozitif olan tüm gruplarda türlere göre ortalama akar sayıları Çizelge 4.3'te sunuldu. Altı kırpiğe ve kırpık başına düşen ortalama akar sayısı *Demodex* pozitif blefaritli hastalarda ($p=0,001$) ve şalazyonlu hastalarda ($p=0,047$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak blefarit ve şalazyon grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,154$).

Çizelge 4.3. *Demodex* enfestasyonlu gruplarda ortalama akar sayısının türlere göre dağılımı.

Grup	Tür (gönüllü sayısı, n)	Demodex sayıları			Toplam akar (n)
		Min-Max (n/6 kırpık)	Ortalama (n/6kırpık) $\pm$ SD	Ort. kırpık başına (n $\pm$ SD)	
Blefarit	DF (n:202)	2-45	$7,3 \pm 5,7$	$1,2 \pm 0,9$	1484
	DB (n:5)	2-4	$3,6 \pm 0,8$	$0,6 \pm 0,1$	18
	DF+DB (n:42)	4-56	$11,6 \pm 9,5$	$1,9 \pm 1,6$	490
	Toplam+(n:249)	2-56	$8 \pm 6,6$	$1,3 \pm 1,1$	1992
Şalazyon	DF (n:18)	3-21	$7 \pm 4,8$	$1,1 \pm 0,8$	126
	DB (n:10)	2-5	$3 \pm 1,1$	$0,5 \pm 0,2$	30
	DF+DB (n:21)	4-19	$8 \pm 4,7$	$1,3 \pm 0,8$	168
	Toplam+ (n:49)	2-21	$6,6 \pm 4,6$	$1,1 \pm 0,7$	324
Kontrol	DF (n:20)	1-10	$3,4 \pm 2,3$	$0,57 \pm 0,38$	69
	DB (n:1)	2	2	0,3	2
	DF+DB (n:0)	-	-	-	-
	Toplam+ (n:21)	1-10	$3,3 \pm 2,2$	$0,56 \pm 0,37$	71

Blefarit grubunda DF+DB birlikteliğindeki ortalama akar sayısı sadece DF ($p=0,0007$) veya sadece DB ($p=0,04$) ve toplam akar pozitif bulunanlara ($p=0,005$) kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. Şalazyonlu hastalarda DF+DB birlikteliğindeki ortalama akar sayısı tek başına DB bulunanlarla karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edildi ($p=0,02$). Kontrol grubunda ise akar pozitif gönüllülerde ortalama akar sayısı ve akar türleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,48$).

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin yaş ortalaması blefarit grubunda $49,62\pm15,86$ yıl (yaş aralığı 19-85), şalazyon grubunda $41,86\pm15,98$ yıl (yaş aralığı 19-79) ve kontrol grubunda $40,48\pm13,97$ yıl (yaş aralığı 18-82) olarak tespit edildi. Blefarit grubunda kontrol grubu ($p=0,010$) ve şalazyon grubuna ($p=0,049$) göre yaş ortalaması yüksek olsa da şalazyon ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,527$). Her bir grup kendi içinde yedişerli yaş gruplarına ayrıldı. Yaş grupları ve *Demodex spp.*, pozitifliği arasındaki ilişki (Çizelge 4.4) Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı (r) sonuçlarına göre tüm gruplarda yaş ve *Demodex* varlığı arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Blefarit ve kontrol grubundaki korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğu, şalazyon grubundaki korelasyonun ise anlamlı olmadığı tespit edildi.

Çizelge 4.4. Yaş grupları ve *Demodex spp.*, pozitifliği arasındaki ilişki.

		Toplam	<i>Demodex spp.</i>	<i>Demodex spp.</i>	r	p
Yaş grupları		n	negatif n	pozitif n		
Blefarit	<20	6	4	2	0,301	<0,05
	20-29	29	14	15		
	30-39	45	15	30		
	40-49	53	17	36		
	50-59	73	19	54		
	60-69	75	8	67		
	≥70	49	4	45		
	Toplam	330	81	249		
Şalazyon	<20	5	2	3	0,160	0,185
	20-29	18	5	13		
	30-39	14	6	8		
	40-49	9	4	5		
	50-59	14	4	10		
	60-69	8	0	8		
	≥70	2	0	2		
	Toplam	70	21	49		
Kontrol	<20	6	6	0	0,348	<0,05
	20-29	28	26	2		
	30-39	29	27	2		
	40-49	39	34	5		
	50-59	18	12	6		
	60-69	6	4	2		
	≥70	4	0	4		
	Toplam	130	109	21		

Gruplara göre cinsiyet dağılımı Çizelge 4.5'te verildi ve gruplar arasında cinsiyet yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Çizelge 4.5. Gruplara göre cinsiyet dağılımı.

		Tanı			
		Blefarit	Şalazyon	Kontrol	Toplam
Cinsiyet	Kadın n (%)	130 (39,4)	28 (40)	55 (42,3)	213 (40,2)
	Erkek n (%)	200 (60,6)	42 (60)	75 (57,7)	317 (59,8)
Toplam	n (%)	330 (100)	70 (100)	130 (100)	530 (100)

Gruplarda cinsiyet ve *Demodex spp.*, varlığı arasındaki ilişki Çizelge 4.6'da sunuldu. Tüm gruplarda cinsiyet ile *Demodex spp.*, pozitifliği arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Çizelge 4.6. Cinsiyet ve *Demodex spp.*, varlığı arasındaki ilişkinin gruplara göre dağılımı.

			<i>Demodex spp.</i>		Toplam	p
Cinsiyet			Negatif	Pozitif		
Blefarit	Kadın	n (%)	30 (23,1)	100 (76,9)	130 (100)	0,358
	Erkek	n (%)	51 (25,5)	149 (74,5)	200 (100)	
	Toplam	n (%)	81 (24,5)	249 (75,5)	330 (100)	
Şalazyon	Kadın	n (%)	7 (25,0)	21 (75,0)	28 (100)	0,318
	Erkek	n (%)	14 (33,3)	28 (66,7)	42 (100)	
	Toplam	n (%)	21 (30,0)	49 (70,0)	70 (100)	
Kontrol	Kadın	n (%)	48 (87,3)	7 (12,7)	55 (100)	0,254
	Erkek	n (%)	61 (81,3)	14 (18,7)	75 (100)	
	Toplam	n (%)	109 (83,8)	21 (16,2)	130 (100)	

Blefarit ve şalazyon gruplarında *Demodex spp.*, varlığı ile semptom varlığı arasındaki ilişki Çizelge 4.7’de verildi. Semptom varlığında *Demodex spp.*, pozitifliği blefaritli grupta anlamlı ($p=0,0001$) bulunurken, şalazyonlu grupta anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,308$).

Çizelge 4.7. *Demodex spp.*, varlığı ile semptom varlığı arasındaki ilişkinin gruplara göre dağılımı.

Grup	<i>Demodex spp.</i>	n (%)	Semptom		Toplam	p*
			Yok	Var		
Blefarit	Negatif	n (%)	17 (21,0)	64 (79,0)	81 (100)	0,0001
	Pozitif	n (%)	13 (5,2)	236 (94,8)	249 (100)	
	Toplam	n (%)	30 (9,1)	300 (90,9)	330 (100)	
Şalazyon	Negatif	n (%)	0 (0)	21 (100)	21(100)	0,308
	Pozitif	n (%)	4 (8,2)	45(91,8)	49 (100)	
	Toplam	n (%)	4 (5,7)	66 (91,8)	70 (100)	

*Fisher’s Exact test kullanıldı.

Blefaritli hastalarda görülen şikayetler ve *Demodex spp.*, varlığı arasındaki ilişki Çizelge 4.8’de verildi. Blefaritli hastalarda en sık görülen şikayetler sırasıyla %43,3 (143/330) kaşıntı, %36,4 (120/330) batma (yabancı cisim hissi) ve %30,3 (100/330) yanma olarak tespit edildi. Ancak bu şikayetlerden sadece batma ile *Demodex spp.*, pozitifliği arasında anlamlı fark tespit edildi ($\chi^2=9,75$; $p=0,002$). Batma şikayeti ve akar pozitifliği olan 120 hastadan 116 (%96,6)’sında DF bulunurken 29 (%24,1)’unda DB tespit edildi. DF varlığı ile batma şikayeti arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Şalazyonlu hastalarda görülen şikayetler ve *Demodex spp.*, varlığı arasındaki ilişki Çizelge 4.9’da sunuldu. Şalazyonlu hastalarda en sık görülen şikayetler sırasıyla %44,2 (31/70) kaşıntı, %38,5 (27/70) kirpik dibinde kepeklenme, %35,7 (25/70) batma, %25,7 (18/70) yanma ve %1,4 (1/70) sulanma olarak saptandı. Şalazyonlu hastalarda *Demodex spp.*, varlığı ile semptomlar arasında anlamlı fark tespit edilemediği gibi ($p=0,308$) hastaların hiçbirinde kuruluk, bulanık görme, kızarıklık, çapaklanma ve ağrı şikayetlerine rastlanmadı.

Çizelge 4.8. Blefaritli hastalarda görülen şikayetler ve *Demodex spp.*, varlığı arasındaki ilişki.

Semptom			<i>Demodex spp.</i>		Toplam n	χ^2	p
			Negatif	Pozitif			
Kaşıntı	Yok	n (%)	44 (29,3)	106 (70,7)	150	3,40	0,065
	Var	n (%)	37 (20,6)	143 (79,4)	180		
Yanma	Yok	n (%)	52 (25,9)	149 (74,1)	201	0,48	0,485
	Var	n (%)	29 (22,5)	100 (77,5)	129		
Batma	Yok	n (%)	58 (31,0)	129 (69,0)	187	9,75	0,002
	Var	n (%)	23 (16,1)	120 (83,9)	143		
Kuruluk	Yok	n (%)	74 (24,7)	226 (75,3)	300	0,02	0,871
	Var	n (%)	7 (23,3)	23 (76,7)	30		
Bulanık görme	Yok	n (%)	69 (24,4)	214 (75,6)	283	0,029	0,865
	Var	n (%)	12 (25,5)	35 (74,5)	47		
KDK	Yok	n (%)	67 (25,4)	197 (74,6)	264	0,495	0,482
	Var	n (%)	14 (21,2)	52 (78,8)	66		
Sulanma	Yok	n (%)	71 (26,0)	202 (74,0)	273	1,82	0,117
	Var	n (%)	10 (17,5)	47 (82,5)	57		
Kızarıklık	Yok	n (%)	75 (24,8)	228 (75,2)	303	0,086	0,770
	Var	n (%)	6 (22,2)	21 (77,8)	27		
Çapaklanma	Yok	n (%)	78 (24,2)	244 (75,8)	322		0,408*
	Var	n (%)	3 (37,5)	5 (62,5)	8		
Ağrı	Yok	n (%)	79 (24,9)	238 (75,1)	317		0,742*
	Var	n (%)	2 (15,4)	11 (84,6)	13		

KDK: Kipik dibinde kepeklenme, * Fisher's Exact test uygulandı.

Çizelge 4.9. Şalazyonlu hastalarda görülen şikayetler ve *Demodex spp.*, varlığı arasındaki ilişki.

Semptom			<i>Demodex spp.</i>		Toplam n	p *
			Negatif	Pozitif		
Kaşıntı	Yok	n (%)	4 (18,2)	18 (81,8)	22	0,170
	Var	n (%)	17 (35,4)	31 (64,6)	48	
Yanma	Yok	n (%)	14 (34,1)	31 (68,9)	45	>0,999
	Var	n (%)	7 (28,0)	18 (72,0)	25	
Batma	Yok	n (%)	14 (36,8)	24 (63,2)	38	0,200
	Var	n (%)	7 (21,9)	25 (78,1)	32	
KDK	Yok	n (%)	4 (15,4)	22 (84,6)	26	0,058
	Var	n (%)	17 (38,6)	27 (61,4)	44	
Sulanma	Yok	n (%)	19 (28,4)	48 (71,6)	67	0,212
	Var	n (%)	2 (66,7)	1 (33,3)	3	

KDK: Kipik dibinde kepeklenme, * Fisher's Exact test uygulandı.

Sistemik hastalık ve *Demodex spp.*, varlığının gruplara göre dağılımı Çizelge 4.10'da verildi. Blefarit grubunda sistemik hastalığı olan 36 hastanın 33'ü Tip 2 diyabet, 2'si böbrek yetmezliği ve 1'i kanser idi. Akarlar diyabetli hastalarda %84,8 (28/33), böbrek yetmezliği olan 2 hastada ve kanser olan 1 hastada pozitif olarak bulundu. Ancak sistemik hastalık varlığı ve akar pozitifliği arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,150$). Şalazyon grubunda 2 hastada Tip 2 diyabet vardı ve iki hasta da akar saptandı. Fakat şalazyon grubunda da sistemik hastalık varlığı ve akar pozitifliği arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Çizelge 4.10. Sistemik hastalık ve *Demodex spp.*, varlığının gruplara göre dağılımı.

Sistemik hastalık			<i>Demodex</i>		Toplam	p *
			Negatif	Pozitif		
Blefarit	Yok	n (%)	76 (25,9)	218 (74,1)	294 (100)	0,150
	Var	n (%)	5 (13,9)	31 (86,1)	36 (100)	
	Toplam	n (%)	81 (24,5)	249 (75,5)	330 (100)	
Şalazyon	Yok	n (%)	21 (30,9)	47 (69,1)	68 (100)	>0,05
	Var	n (%)	0 (0)	2 (100)	2 (100)	
	Toplam	n (%)	21 (30)	49 (70)	70 (100)	

* Fisher's Exact test uygulandı.

Çizelge 4.11'de sunulan gönüllülerin eğitim düzeyleri ve *Demodex spp.*, varlığı arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı (r) sonuçlarına göre blefarit ve kontrol grubunda eğitim düzeyi ile *Demodex spp.*, pozitifliği arasında negatif korelasyon gözlemlendi. Ancak bu negatif korelasyon kontrol grubunda anlamlı değilken ($p=0,213$), blefarit grubunda anlamlı bulundu. Blefaritli hastalarda eğitim düzeyi arttıkça *Demodex spp.*, pozitifliğinin azaldığı tespit edildi ($r= -0,114$; $p=0,039$). Şalazyon grubunda bulunan pozitif korelasyonun ise anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,562$).

Hayvan besleme ve akar pozitifliği arasındaki ilişkinin gruplara göre dağılımı Çizelge 4.12'de gösterildi. Tüm gruplarda hayvan besleme ve *Demodex spp.*, pozitifliği arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Çizelge 4.11. Eğitim düzeyi ve *Demodex spp.*, arasındaki ilişkinin gruplarda dağılımı.

Eğitim			<i>Demodex spp.</i>		Toplam	r	p
			Negatif	Pozitif			
Blefarit	Okur- yazar değil	n (%)	6 (18,8)	26 (81,3)	32 (100)	-0,114	0,039
	İlköğretim	n (%)	36 (22,2)	126 (77,8)	162 (100)		
	Lise	n (%)	17 (21,3)	63 (78,8)	80 (100)		
	Üniversite	n (%)	21 (38,9)	33 (61,1)	54 (100)		
	Lisansüstü	n (%)	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100)		
	Toplam	n (%)	81 (24,5)	249 (75,5)	330 (100)		
Şalazyon	İlköğretim	n (%)	6 (40,0)	9 (60,0)	15 (100)	0,070	0,562
	Lise	n (%)	11 (26,2)	31 (73,8)	42 (100)		
	Üniversite	n (%)	4 (30,8)	9 (69,2)	13 (100)		
	Toplam	n (%)	21 (30,0)	49 (70,0)	70 (100)		
Kontrol	İlköğretim	n (%)	14 (63,6)	8 (36,4)	22 (100)	-0,110	0,213
	Lise	n (%)	43 (89,6)	5 (10,4)	48 (100)		
	Üniversite	n (%)	48 (90,6)	5 (9,4)	53 (100)		
	Lisansüstü	n (%)	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (100)		
	Toplam	n (%)	109 (83,8)	21 (16,2)	130 (100)		

Çizelge 4.12. Hayvan besleme ve *Demodex spp.*, varlığı arasındaki ilişkinin gruplara göre dağılımı.

Hayvan besleme			<i>Demodex spp.</i>		Toplam	p*
			Negatif	Pozitif		
Blefarit	Hayır	n (%)	76 (24,1)	240 (75,9)	316 (100)	0,344
	Evet	n (%)	5 (35,7)	9 (64,3)	14 (100)	
	Toplam	n (%)	81 (24,5)	249 (75,5)	330 (100)	
Şalazyon	Hayır	n (%)	19 (29,7)	45 (70,3)	64 (100)	1,000
	Evet	n (%)	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (100)	
	Toplam	n (%)	21 (30,0)	49 (70,0)	7 (100)	
Kontrol	Hayır	n (%)	80 (86,0)	13 (14,0)	93 (100)	0,299
	Evet	n (%)	29 (78,4)	8 (21,6)	37 (100)	
	Toplam	n (%)	109 (83,8)	21 (16,2)	130 (100)	

* Fisher's Exact test uygulandı.

4.2. İn Vitro Çalışma: Esansiyel Yağların Akar Yaşam Süresi Üzerine Etkileri

Araştırmada kullanılan tüm esansiyel yağ ve konsantrasyonlarının akar yaşam süresi üzerine etkileri Çizelge 4.13’de sunuldu.

Çizelge 4.13. Bazı esansiyel yağların *Demodex spp.*’nin hayatta kalma süresi üzerine etkileri.

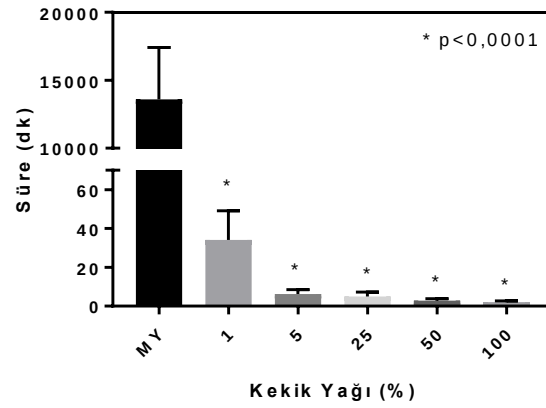
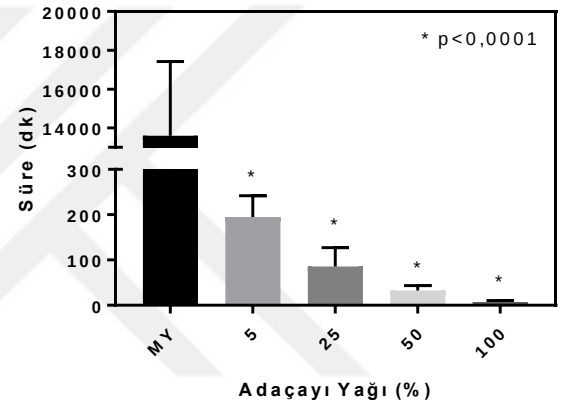
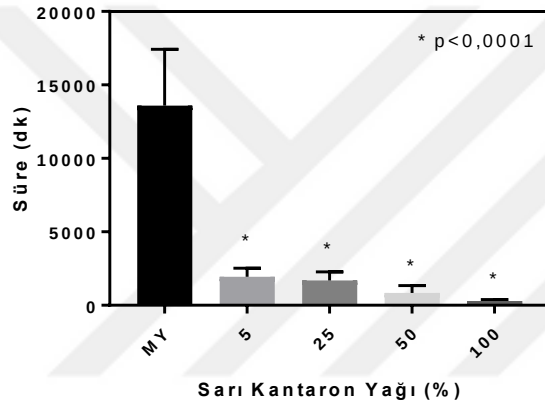
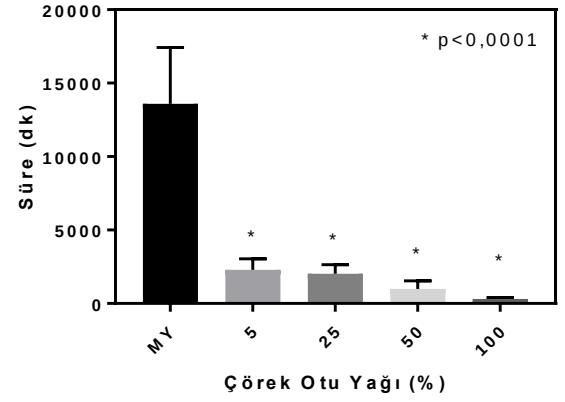
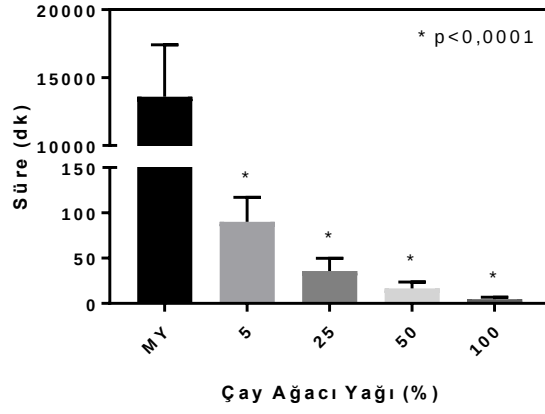
Kullanılan Yağ	Test Edilen Akar Sayısı n	Ortalama Yaşam Süresi dk±SD	Ortanca/Median Yaşam Süresi dk (min-max)
Mineral yağ	50	13596±3827	12240 (8640-21840)
%100 ÇAY	50	4,62±2,26	4 (2-11)
%50 ÇAY	50	16,5±7,07	16 (4-32)
%25 ÇAY	50	35,8±13,93	35,5 (13-90)
%5 ÇAY	50	90,02±27,19	90 (52-165)
%100 ÇOY	50	312,3±102	300 (140-600)
%50 ÇOY	50	996,6±550,1	960 (360-2280)
%25 ÇOY	50	2017±623,2	2040 (480-3120)
%5 ÇOY	50	2299±743,4	2280 (1320-4320)
%100 SKY	50	288,6±107,9	285 (105-540)
%50 SKY	50	837,6±508,8	720 (240-1920)
%25 SKY	50	1699±569,9	1560 (420-3000)
%5 SKY	50	1944±587,9	1800 (1200-4080)
%100 AY	50	7,54±3,26	7 (2-15)
%50 AY	50	32,78±10,49	32 (18-57)
%25 AY	50	85,58±41,48	85 (25-180)
%5 AY	50	194,9±47,23	195 (85-270)
%100 KY	50	2,06±0,61	2 (1-3)
%50 KY	50	2,9±0,95	3 (1-5)
%25 KY	50	4,98±2,24	4,5 (2-11)
%5 KY	50	6,24±2,27	6 (3-14)
%1 KY	50	34,18±14,96	32 (15-90)

Negatif Kontrol grubu olan mineral yağ ile diğer tüm yağ konsantrasyonlarının kıyaslaması Şekil 4.4'te verildi ve anlamlı fark tespit edildi ($p<0,0001$).

Tüm yağ gruplarının farklı konsantrasyonları birbirleri ile karşılaştırıldı. Çizelge 4.14'te sunulan yağ konsantrasyonları dışında tüm konsantrasyonlar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Akar yaşam süresi üzerine benzer etkiye sahip olan ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemeyen yağ konsantrasyonları Çizelge 4.14'te verildi.

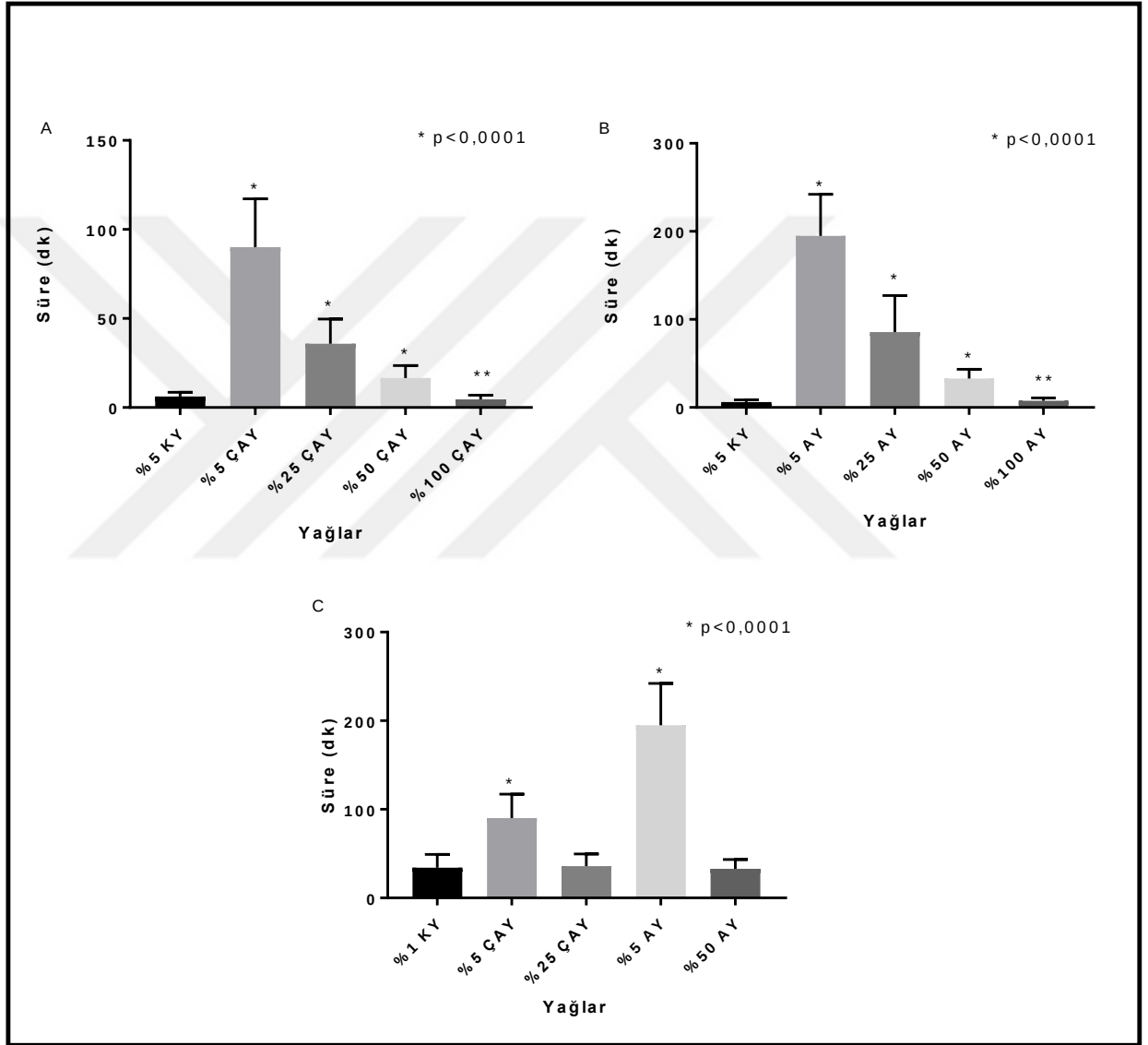
Çizelge 4.14. Benzer etkiye sahip yağ konsantrasyonlarının karşılaştırılması.

Karşılaştırılan yağ konsantrasyonları		P
Ort.yaşam süresi $\pm$ SD (dk)		
%100 ÇOY	%100 SKY	
312,3 $\pm$ 102	288,6 $\pm$ 107,9	0,261
%50 ÇOY	%50 SKY	
996,6 $\pm$ 550,1	837,6 $\pm$ 508,8	0,129
%25 ÇOY	%5 SKY	
2017 $\pm$ 623,2	1944 $\pm$ 587,9	0,547
%100 ÇAY	%25 KY	
4,62 $\pm$ 2,26	4,98 $\pm$ 2,24	0,426
%25 ÇAY	%1 KY	
35,8 $\pm$ 13,93	34,18 $\pm$ 14,96	0,576
%25 ÇAY	%50 AY	
35,8 $\pm$ 13,93	32,78 $\pm$ 10,49	0,223
%5 ÇAY	%25 AY	
90,02 $\pm$ 27,19	85,58 $\pm$ 41,48	0,528
%1 KY	%50 AY	
34,18 $\pm$ 14,96	32,78 $\pm$ 10,49	0,589



Şekil 4.4. Mineral yağ ile diğer yağların akar yaşam sürelerinin karşılaştırılması.

Parazitleri öldürmede en etkili yağların sırasıyla KY, ÇAY, AY, SKY ve ÇOY olduğu tespit edildi. Kekik yağının %1’lik konsantrasyonunun %50 AY ve %25 ÇAY ile benzer öldürme sürelerine sahip olduğu görüldü. %5 ve %1’lik KY’nın ÇAY ve AY’nın bazı konsantrasyonları ile karşılaştırılması Şekil 4.5’te sunuldu.



Şekil 4.5. Akar yaşam süresi üzerine ÇAY ve AY konsantrasyonlarının KY ile karşılaştırılması. A) %5 KY ve ÇAY konsantrasyonlarının karşılaştırılması, **p=0,0006, B) %5 KY ve AY konsantrasyonlarının karşılaştırılması, **p=0,022. C) %1 KY ile ÇAY ve AY bazı konsantrasyonlarının karşılaştırılması.

%5'lik KY'nın %100 ÇAY dışında tüm ÇAY ve AY konsantrasyonlarından daha etkili öldürme süresine sahip olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,0001$). %100 ÇAY ile arasında anlamlı fark olsa da ($p=0,0006$), bu farkın ÇAY lehine olduğu saptandı. %1'lik KY'nın ise ÇAY ve AY'nın %5'lik konsantrasyonlarından daha etkili öldürme süresine sahip olduğu tespit edildi ve anlamlı fark bulundu ($p<0,0001$).

4.3. Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometrisi (GC/MS) Analizleri

Çalışmamızda akar üzerinde kullanılan ve en etkili bulunan esansiyel yağların GC/MS yöntemiyle yapılan etken madde ve miktar analiz sonuçlarına göre başlıca bileşikleri aşağıdaki gibi tespit edildi. *Melaleuca alternifolia* L. (çay ağacı) yağında (Çizelge 4.15) 42 etken madde, *Salvia officinalis* L. (adaçayı) yağında (Çizelge 4.16) 49 etken madde ve *Thymus serpyllum* L. (kekik) yağında (Çizelge 4.17) 27 etken madde tespit edildi. Analizleri yapılan uçucu yağların içerdiği en önemli 15'şer etken madde çizelgelerde verildi.

Çizelge 4.15. *Melaleuca alternifolia* L. uçucu yağı'nın GC/MS analizi.

No	Etken Madde	Konsantrasyon (%)
1	Terpinen-4-ol	31,62
2	γ -Terpinen	15,47
3	Terpinolen	9,05
4	ρ -Simen	4,20
5	İzoterpinolen	3,83
6	α -Terpinol	3,68
7	Leden	3,62
8	Kadina-1,4-dien	3,62
9	1,8-Sineol	2,87
10	α -Pinen	2,83
11	Aromandendrene	2,70
12	Pseudolimonen	2,02
13	α -Tuyon	1,18
14	δ -Kadinen	0,87
15	Sabinen	0,19

Çizelge 4.16. *Salvia officinalis* L. uçucu yağı'nın GC/MS analizi.

No	Etken Madde	Konsantrasyon (%)
1	1,8-Sineol	18,95
2	Karyofilen	12,13
3	Kamfor	11,48
4	α -Tuyon	9,64
5	α -Pinen	5,17
6	Timol	4,69
7	Humulen	4,37
8	β -Pinen	4,23
9	β -Tuyon	4,00
10	Kamfen	3,42
11	İzoborneol	2,24
12	d-Viridiflorol	1,94
13	α -Bornil asetat	1,93
14	β -Mirsen	1,82
15	p-Simen	1,61

Çizelge 4.17. *Thymus serpyllum* L. uçucu yağı'nın GC/MS analizi.

No	Etken Madde	Konsantrasyon (%)
1	Karvakrol	59,93
2	o-Simen	7,67
3	γ -Terpinen	5,94
4	Timol	5,30
5	β -Bisabolen	2,47
6	Linalol	2,46
7	Karyofilen	2,46
8	Borneol	2,04
9	Terpinolen	1,91
10	Terpinen-4-ol	1,55
11	β -Mirsen	1,37
12	α -Pinen	1,04
13	Karyofilen oksit	0,78
14	D-Limonen	0,70
15	1,8-Sineol	0,48

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde insanlarda sıklıkla tespit edilen *Demodex* akarlarının kronik göz kapağı hastalıklarında patojen olabilecekleri bazı çalışmalarda (Kim ve ark. 2011, Gao ve ark. 2012, Lindsley ve ark. 2012, Yula ve ark. 2013, Cheng ve ark. 2015, Tanriverdi ve ark. 2018) belirtilmektedir. Özellikle DF kirpik folikülünde bulunurken, DB kirpikteki yağ bezine ve meibomian bezine yerleşmektedir (Yam ve ark. 2014). *Demodex folliculorum* anterior blefarite neden olurken, DB pozitifliği posterior blefarit, meibomian bezi disfonksiyonu, tekrarlayan şalazyon ve keratokonjonktivit prevalansı ile güçlü bir korelasyon göstermektedir (Cheng ve ark. 2015, Murphy ve ark. 2019). Blefarit patogenezinde, akarların *Bacillus*, *Staphylococcus* ve *Streptococcus* gibi bazı bakterilerin taşınmasında vektör olduğu, özellikle tedaviye dirençli ve tedaviden sonra tekrarlayan vakalarda bakterilerle birlikte akarların rol aldığı bildirilmektedir. (Liu ve ark. 2010, Cheng ve ark. 2015, Zeytun ve Karakurt 2019). Blefaritli hastalardan izole edilen *Propionibacterium acnes* ve *Demodex* akarları arasında da pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (Zhu ve ark. 2018). Bunların aksine *Demodex* akarlarının *Bacillus oleronius* taşıyıcısı olabileceği, fakat blefaritte bağımsız etiyopatojenik faktör olduğu saptanmıştır (Szkardkiewicz ve ark. 2012). Son geline nokta akarlar blefarit için nedensel bir faktör olarak kabul edilmiştir (Czepita ve ark. 2007).

Şalazyonun etiyolojisi açıklanamamıştır ve hala bilinmemektedir. Birikmiş sekresyon, çevredeki dokularda enflamatuvar reaksiyona neden olur. Diğer bir faktör, bakteriyel ve/veya *Demodex* enfestasyonu olabilir (Liang ve ark. 2014, Yam ve ark. 2014, Tarkowski ve ark. 2015). Özellikle MBD'li hastalarda şalazyon yaygındır ve risk altında olan bu hastaların da enfestasyon açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (Lindsley ve ark. 2012). Şalazyonda enfeksiyonun sebebi bakteriyel (Burkhart ve Burkhart 2008) olabilse de viral konjonktivit ile ilişkili gelişebileceği de bildirilmektedir (Mansour ve ark. 2006). Akarların şalazyon patogenezindeki rolü henüz aydınlatılamamıştır. Buna rağmen şalazyon hastalarında daha yüksek bir demodikozis yaygınlığı olduğu görülmektedir. Çeşitli hipotezlere göre; i) DB MBD'na sebep olur ve sekonder şalazyon oluşumu gerçekleşir, ii) DB dış iskeleti granülomatöz bir reaksiyona neden olabilir, iii) Benzer şekilde, DF kirpik foliküler infundibulumu tıkayarak anterior blefarit ve muhtemelen şalazyona yol açabilir (Scheer ve ark. 2016).

Şalazyonlu hastalarda sınırlı sayıda çalışma (Liang ve ark. 2014, Yam ve ark. 2014, Tarkowski ve ark. 2015, Schear ve ark. 2016) olmakla birlikte, blefaritli hastalarda ve sağlıklı bireylerde oküler demodikozis ile ilgili çok sayıda epidemiyolojik çalışma (Turk ve ark. 2007, Aycan 2008, Emre ve ark. 2008, Kaya ve ark. 2012, Koo ve ark. 2012, Yula ve ark. 2013, Bhandari ve Reddy 2014, Wesolowska ve ark. 2014, Kabatas ve ark. 2017, Lopez-Ponce ve ark. 2017, Zhu ve ark. 2018) yapılmıştır. Ancak Zeytun ve Karakurt (2019)'un da çalışmalarında belirttikleri gibi yapılan araştırmaların çoğunda (Bhandari ve Reddy 2014, Liang ve ark. 2014, Yam ve ark. 2014, Tarkowski ve ark. 2015, Schear ve ark. 2016) farklı örnekleme yöntemleri kullanılmış, *Demodex* türleri veya yoğunluğu belirtilmemiştir. Bunun sonucu olarak da farklı *Demodex spp.*, yaygınlığı ve yoğunluğu ile karşılaşmak kaçınılmaz olmuştur.

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda blefaritli hastalar ve kontrol gruplarında *Demodex spp.*, pozitifliği sırasıyla Hindistan'da %78,7 ve %18 (Bhandari ve Reddy 2014), Çin'de %80,36 ve %45,65 (Zhu ve ark. 2018); kontrol grupları olmayan blefaritli hastalarda ise Kore'de %84 (Koo ve ark. 2012), Şili'de %83,7 (Lopez-Ponce ve ark. 2017) olarak saptanmıştır. Blefarit olarak tanımlanmamış, oküler semptomlu hastalarda ise Polonya'da %41 (Wesolowska ve ark. 2014) ve %47 (Sedzikowska ve ark. 2016), Çin'de %46,5 (Zhang ve ark. 2018) oranlarında *Demodex spp.*, yaygınlığı bildirilmiştir.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda akar yaygınlığı blefaritli hasta grubu ve kontrol grubunda sırasıyla Sivas'da %28,8 ve %26,7 (Kemal ve ark. 2005), İzmir'de %29,72 ve %4,6 (Turk ve ark. 2007), %43,4 ve %11,5 (Inceboz ve ark. 2009), Malatya'da %56,9 ve %10 (Emre ve ark. 2008), Hatay'da %81,25 ve %15,22 (Yula ve ark. 2013), Erzincan'da %72,9 ve 31,4 (Zeytun ve Karakurt 2019), Ankara'da %67,2 ve %54,9 (Kabatas ve ark. 2017) olarak tespit edilmiştir. İstanbul'da yapılan ve kontrol grubu olmayan blefaritli hastalarda ise parazit yaygınlığı %66,7 (Altinkurt ve ark. 2017) ve %45,1 (Tanriverdi ve ark. 2018), Bursa'da %76,9 (Alver ve ark. 2017) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada *Demodex spp.*, yaygınlığı blefaritli hastalarda %75,5 ve kontrol grubunda %16,2 olarak bulunmuştur ve literatürlerle uyumludur. Ayrıca blefaritli hastalarda akar varlığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu tespit edilmiştir.

Çin’de 30 erişkinde, tekrarlayan şalazyonda % 72,9 *Demodex spp.*, enfestasyonu saptanmıştır. Akarların erişkinlerde, tekrarlayan şalazyonda potansiyel bir patojenik rolü olduğu bildirilmiştir (Yam ve ark. 2014). Polonya’da 36 şalazyonlu hastada akar enfestasyon yaygınlığı %91,67 iken kontrol grubunda %12,94 olarak tespit edilmiştir (Tarkowski ve ark. 2015). Ancak Yam ve ark. (2014) ve Tarkowski ve ark. (2015)’nın yapmış oldukları çalışmalar bize ortalama akar sayısı/yoğunluğu ve belirli bir *Demodex* türünün baskın olup olmadığı hakkında bilgi vermemektedir. New York’da şalazyonlu hastalarda %63,2, kontrol grubunda %37,5 oranlarında akar pozitifliği (Scheer ve ark. 2016) bulunurken, Çin’de şalazyonlu 91 hastada (44 erişkin ve 47 pediatrik) oküler demodikozis %69,2 ve kontrol grubu 64 gönüllüde (34 erişkin, 30 pediatrik) %20,3 olarak tespit edilmiştir. Şalazyonlu erişkinlerde demodikozis %70,2 iken pediatrik hastalarda %68,2; kontrol grubu erişkinlerde %13,3, pediatrik gönüllülerde %26,5 olarak saptanmıştır (Liang ve ark. 2014). Çalışmamızda *Demodex spp.*, yaygınlığı şalazyonlu hastalarda %70 ve kontrol grubunda %16,2 olarak tespit edilmiştir ve literatürlerle uyumludur. Ayrıca şalazyonlu hastalarda *Demodex spp.*, varlığının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu tespit edilmiştir. Ulaşılan literatürler doğrultusunda Türkiye’de şalazyonlu hastalarda *Demodex spp.*, yaygınlığına dair bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bu yönüyle araştırmamızın özgün değeri yüksektir.

Epidemiyolojik çalışmalar göz önüne alındığında *Demodex spp.*, yaygınlığının blefaritli hastalarda % 28,8 ile % 84, şalazyonlu hastalarda % 63,2 ile % 91,67 ve sağlıklı kontrol grubunda % 4,6 ile % 54,9 arasında değiştiği görülmektedir. Çalışmamızın sonuçları literatürlerle uyumludur. Birkaç çalışmada (Kemal ve ark. 2005, Kabatas ve ark. 2017) blefaritli hastalarla kontrol grubu arasında akar pozitifliği açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak literatürlerin genelinde blefaritli ve şalazyonlu hastalarda parazit varlığının anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmektedir (Turk ve ark. 2007, Yula ve ark. 2013, Liang ve ark. 2014, Yam ve ark. 2014, Tarkowski ve ark. 2015, Scheer ve ark. 2016, Zeytun ve Karakurt 2019). Çalışmamızda da blefaritli ve şalazyonlu hastalarda *Demodex spp.*, varlığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu tespit edilmiştir. Çoğu parazit türünün enfeksiyon prevalansı farklı popülasyonlarda, hatta farklı kıtalarda daha fazla çeşitlilik gösterebilir. Bu nedenle *Demodex spp.*, yaygınlığı ile ilgili verileri değerlendirmek önemlidir. Bu veriler akarın şalazyon ve blefaritin de dahil olduğu göz

hastalıkları gelişimindeki önemini teyit etme olasılığını arttırır. Bu açıdan sonuçlarımız, bu parazitik akar grubunun patojenik rolü için önemli ek kanıtlar sunmaktadır.

Öte yandan, yukarıdaki epidemiyolojik çalışmaların çoğunda akar türleri ayrı ayrı tanımlanmamıştır. *Demodex spp.*, (Inceboz ve ark. 2009, Yam ve ark. 2014, Tarkowski ve ark. 2015, Altinkurt ve ark. 2017) veya sadece *D. folliculorum* (Kemal ve ark. 2005, Turk ve ark. 2007, Emre ve ark. 2008, Lopez-Ponce ve ark. 2017) vurgulanmaktadır. Blefarit ve şalazyonlu hastalarda türlerin belirlenmesi hastalık patogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır.

Blefaritli 56 hastada %76,79 DF ve %30,36 DB bulunurken, 46 gönüllü kontrol grubunda %41,30 DF ve %32,61 DB tespit edilmiştir (Zhu ve ark. 2018). ABD’de altı blefaritli hastanın hepsinde DF görünürken, %50’sinde DB tespit edilmiştir (Kheirkhah ve ark. 2007). Bursa’da 39 tedaviye dirençli, kronik blefaritli hastanın 30’unda (% 76,9) DF bulunurken, DB sadece bir hastada DF ile birlikte bulunmuştur (Alver ve ark. 2017). Yula ve ark. (2013) blefaritli hastalardaki *Demodex* tür dağılımını %50 DF, %26,2 DF+DB; kontrol grubundaki dağılımı ise %11,67 DF, %3,55 DF+DB olarak tespit etmişlerdir. Hasta ve kontrol gruplarında tek başına DB varlığına rastlanamamıştır. Erzincan’da ise akar pozitif blefaritli hastalardaki tür dağılımı %72,3 DF, %0,7 DB ve %27 DF+DB olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda DB ile hiç karşılaşılammamıştır (Zeytun ve Karakurt 2019). Bu çalışmada blefarit grubundaki akar tür dağılımı %61,3 DF, %1,5 DB ve %12,7 DF+DB olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki akar tür dağılımı ise %15,4 DF, %0,8 DB olarak saptanmıştır ve her iki türe birlikte rastlanmamıştır. Çalışmamız kirpik foliküllerinde DF’nin DB’den anlamlı olarak daha yaygın olduğunu bildiren çalışmalarla (Turk ve ark. 2007, Aycan 2008, Wesolowska ve ark. 2014, Alver ve ark. 2017, Lopez-Ponce ve ark. 2017, Zhu ve ark. 2018) benzerlik göstermektedir.

Şalazyonlu 91 hastada %58,2 DF ve %50,5 DB saptanmıştır ve türlerin benzer dağılımlı olduğu bildirilmiştir. Kontrol grubunda ise DF %18,8 ve %3,1 DB görülmüştür. Erişkin ve pediatrik şalazyonlu hastalarda, özellikle de DB kaynaklı demodikosis prevalansı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Liang ve ark. 2014). Şalazyon gelişimi için risk grubu olan 100 MBD’li hastada %42 DF ve %1 DB rapor edilmiştir (Kasetsuwan ve ark. 2017). New York’da yapılan çalışmada ise hastalarda %57,9 DF ve %10,5 DB tespit edilmiştir ve DF’nin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Scheer ve ark.

2016). Çalışmamız Liang ve ark. (2014) çalışmasını destekler niteliktedir. Bu çalışmada tür dağılımı %25,7 DF, %14,3 DB ve %30 DF+DB olarak bulunmuştur. Şalazyon tanısı almış hastalarda DF ve DB'nin varlığı arasında istatistiksel fark bulunmamasına rağmen, DB görülme sıklığı blefarit ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuçlar doğrultusunda her iki türün de şalazyon patogenezinde rolü olabileceğini düşünmekteyiz.

Oküler demodikozis çalışmalarında ortak olarak kirpik epilasyon yöntemi kullanılmasına rağmen hangi gözden (sağ göz, sol göz, her iki göz, alt veya üst göz kapağı), hangi kirpikler (silindirik kepekli kirpik veya rastgele) ve kaç tane kirpik alınacağı standart bir yöntem haline getirilememiştir (Zeytun ve Karakurt 2019). Kirpik epilasyon yöntemi dışında şalazyonlu hastalarda rezeksiyon örnekleri de değerlendirilmiştir (Scheer ve ark. 2016). Çeşitli çalışmalarda kişi başına üçer adet (Emre ve ark. 2008, Zhu ve ark. 2018), dörder adet (Kabatas ve ark. 2017, Murphy ve ark. 2019), beşer adet (Yolasıǧmaz 1998), en az sekizer adet (Ozcelik ve ark. 2007, Aycan 2008, Inceboz ve ark. 2009, Yula ve ark. 2013), sekizer adet (Koo ve ark. 2012, Yam ve ark. 2014, Zeytun ve Karakurt 2019), en az onar adet (Tarkowski ve ark. 2015), onar adet (Wesolowska ve ark. 2014), on ikişer adet (Kemal ve ark. 2005, Alver ve ark. 2017) kirpik alınmıştır. Hatta bazı çalışmalarda (Turk ve ark. 2007, Bhandari ve Reddy 2014) alınan kirpik sayısı belirtilmezken başka bir çalışmada (Liang ve ark. 2014) şalazyonlu hastaların her bir göz kapağından erişkinlerde ikişer adet (toplam 8 adet) kirpik, pediatrik hastalarda dörder adet (toplam 16 adet) kirpik alınmıştır. Toplanan kirpik sayısı ve muayene edilen göz kapağı sayısı arttıkça akarlarlarla karşılaşma olasılığı artsa da (Zeytun ve Karakurt 2019), özellikle hasta için vereceği kirpik sayısının öneminin göz ardı edilmemesi ve standart bir yöntemin kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bazı çalışmalarda (Gao ve ark. 2007, Gao ve ark. 2012, Zeytun ve Karakurt 2019) ortalama *Demodex* sayısı toplam akar sayısının *Demodex* pozitif gönüllü sayısına bölünmesi ile elde edilirken, bazılarında (Koo ve ark. 2012, Zhu ve ark. 2018) toplam akar sayısının tüm gönüllü sayısına bölünmesi ile elde edilmiştir. Ortalamaya tüm blefaritli hastaların katıldığı çalışmalarda ortalama DF sayısı 13,05/5 kirpik iken, kontrol grubunda 1,19/5 kirpik (Yolasıǧmaz 1998), ortalama *Demodex spp.*, sayısı $3,4 \pm 3,3/8$ kirpik (Koo ve ark. 2012), blefarit grubunda $3,41 \pm 3,86/3$ kirpik ve kontrol grubunda $2,20 \pm 3,66/3$ kirpik (Zhu ve ark. 2018) olarak saptanmıştır. Silindirik kepekli blefaritli hastalarda ortalama

Demodex sayısı daha yüksek bulunmuştur. Bu hastaların %42,9'unda 3-5 akar ve %35,7'inde 6-8 akar tespit edilmiştir, ancak çalışmada hasta başına kaç adet kirpik alındığı belirtilmemiştir (Bhandari ve Reddy 2014). Posterior blefaritli hastalarda toplanan DF sayısının toplanan kirpik sayısına bölünmesi ile elde edilen ortalama akar sayısı kirpik başına $0,96 \pm 0,84$ akar olarak tespit edilmiştir (Lopez-Ponce ve ark. 2017). Ortalamaya enfeste belfaritli hastaların dahil edildiği çalışmalarda ise ortalama *Demodex spp.*, sayısı 9,44 (min: 1; max: 79)/8 kirpik iken, kontrol grubunda 2,38 (min: 1; max: 6)/8 kirpik olarak saptanmıştır. Sadece DF bulunanlarda ortalama akar sayısı 4,96 (min: 1; max: 17)/8 kirpik, sadece DB bulunanlarda ortalama 1 akar, DF+DB birlikte bulunan hastalarda ise 21,65 (min: 2; max: 79)/8 kirpik akar olarak tespit edilmiştir (Zeytun ve Karakurt 2019). Kirpik dibinde yaygın silindirik kepek olan 5 hastada ortalama akar sayısı $17 \pm 5,2/8$ kirpik iken sporadik silindirik kepek olan 6 hastada $5,8 \pm 1,7/8$ kirpik olarak bulunmuştur (Gao ve ark. 2007). Oküler demodikozisi olan 24 hastada ise ortalama akar sayısı $5,5 \pm 1,6/8$ kirpik olarak saptanmıştır (Gao ve ark. 2012). Yukarıdaki çalışmalarda görüldüğü gibi ortalama akar sayılarının verilmesi standart bir yöntemle dayanmamaktadır. Kirpik sayılarının farklı oluşu, ortalama akar sayıları verilirken tüm hastalara göre veya pozitif hastalara göre verilmesi, hasta başına veya kirpik başına ortalama verilmesi gibi konular çeşitlilik göstermektedir. Bu da araştırmacıları çalışmalar arasında yorumlama yaparken zorlamaktadır. Araştırmacıların istediği bilgiye ulaşabilmeleri, onlara kolaylık sağlamak ve bahsi geçen tüm seçeneklere cevap verebilmek için tüm verilerimiz bulgular kısmında sunulmuştur. Gözlem ve araştırmamızın sonucunda ortalama akar sayısı verilirken pozitif bireylerin değerlendirmeye alınması gerektiğini düşünmekteyiz. Çünkü:

- a) Çalışılan hasta grubu içerisinde enfeste olamayan hastalar dahil edildiğinde asıl odak noktası olan ‘‘X grupta enfeste hastalardaki akar yoğunluğu’’ ortalaması düşmüş olur.
- b) Tıpta asıl hedef mevcut probleme çözüm-tedavi geliştirmektir. Tedaviye yönelik çalışmalarda öncesi ve sonrası akar sayısının değişimini tespit etmek için ‘‘X grupta akar pozitif’’ bireylerin değerlendirilmesi gerekir.
- c) ‘‘X grupta akar pozitif’’ bireylerde türlerin tek tek veya birlikte bulunması durumunda akar sayılarının nasıl değiştiğini tespit etmek, akar-hastalık arasındaki patogenezin aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

Literatürde standartı yakalamak oldukça önemlidir. Neticede istenilen şekilde akar sayısı ve ortalaması verilebilir. Ancak enfestasyon bir bütün olarak ele alınmalı ve tedavi süreci göz ardı edilmemelidir. Özellikle tedaviye yönelik çalışmalarda mecburen akar pozitif bireyler çalışmaya dahil edilecektir. Bunun için de ortak bir noktada buluşup, akar sayısı ve ortalaması verilirken pozitif bireylerin dahil edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Bunun yanı sıra ortalama demodex sayılarının kirpik başına verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Araştırmacılar farklı sayıda kirpik inceleseler de sonuçların kirpik başına verilmesi ile araştırmacılara yorumlamada kolaylık sağlamış ve literatürde bir standart yakalamış oluruz. Bu konudaki iki önerimizi sıralayacak olursak:

- 1) Ortalama akar sayıları verilirken pozitif bireyler değerlendirmeye alınmalıdır.
- 2) Ortalama akar sayıları kirpik başına verilmelidir.

Bu çalışmada ortalama akar sayısı enfeste blefarit grubunda kirpik başına $1,3 \pm 1,1$ iken kontrol grubunda $0,56 \pm 0,37$ olarak saptanmıştır. Kirpik başına ortalama akar sayıları sadece DF bulunanlarda $1,2 \pm 0,9$, sadece DB bulunanlarda $0,6 \pm 0,1$ ve DF+DB bulunanlarda $1,9 \pm 1,6$ olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise sadece DF bulunanlarda $0,57 \pm 0,38$ ve sadece DB bulunan 1 hastada 0,3 olarak saptanmıştır. Blefarit grubunda DF+DB birlikteliğindeki ortalama akar sayısı sadece DF veya sadece DB ve toplam akar pozitif bulunanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir. Blefaritli hastalarda her iki türün birlikte görülmesi durumunda akar sayısının arttığı saptanmıştır.

Şalazyonlu grupta biyopsi materyalinde DF ortalaması $5,55 \pm 7,26$ iken kontrol grubunda $2,68 \pm 4,75$ olarak saptanmıştır. Hastalarda epile edilen kirpik başına $0,804 \pm 1,03$ DF bulunurken, kontrol grubunda DF ortalaması $0,487 \pm 0,82$ olarak tespit edilmiştir. Hastalarda DF ortalaması biyopsi sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı iken kirpik sonucuna göre anlamlı fark bulunamamıştır. Kirpiklerde DB görülmemiştir ve biyopsi sonucuna göre anlamlı fark saptanmamıştır (Scheer ve ark. 2016). Ortalama akar sayısı şalazyonlu grupta $2,8 \pm 3,2$; kontrol grubunda $0,5 \pm 1,4$ olarak tespit edilmiştir ve gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (Liang ve ark. 2014). Ancak çalışmada erişkin ve pediatrik hasta ortalaması birlikte alınmıştır. Kişi başına erişkinlerde toplam 8 kirpik, pediatrik hastalarda 16 kirpik alındığı için ortalama akar sayısının yanıltıcı olabileceğini

düşünmekteyiz. Çalışmamız ise Schear ve ark. (2016) DF sonucu ile benzerlik göstermektedir. Ortalama akar sayısı enfeste şalazyon grubunda kirpik başına $1,1\pm0,7$ iken kontrol grubunda $0,56\pm0,37$ olarak saptanmıştır. Kirpik başına ortalama akar sayıları sadece DF bulunanlarda $1,1\pm0,8$, sadece DB bulunanlarda $0,5\pm0,2$ ve DF+DB bulunanlarda $1,3\pm0,8$ olarak tespit edilmiştir. Hastalarda DF+DB birlikteliğindeki ortalama akar sayısı tek başına DB bulunanlarla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır.

Yaşla birlikte ortaya çıkan yağ bezlerinin aktivitesinin artması ve sebum bileşimindeki değişikliklerle birlikte yaşlılarda akar artışının kolaylaşacağı bildirilmektedir (Wesolowska ve ark. 2014). Genel literatürde oküler *Demodex* enfestasyonunun yaş ile birlikte arttığı (Inceboz ve ark. 2009, Koo ve ark. 2012, Yula ve ark. 2013, Cheng ve ark. 2015, Kabatas ve ark. 2017, Kasetsuwan ve ark. 2017), 60'lı yaşlardaki nüfusun %84'ünde, 70 ve üstü yaşlardaki nüfusun ise %100'ünde görüldüğü bildirilmektedir (Cheng ve ark. 2015). Kasetsuwan ve ark. (2017) ise 80 yaş üstünde oküler demodikozis prevalansını %70 olarak rapor etmişlerdir. Diğer çalışmalarda blefaritli hastalarda 50 yaş üzeri kişilerde (Wesolowska ve ark. 2014, Lopez-Ponce ve ark. 2017), 60 yaş üzeri kişilerde (Mongi ve ark. 2018) ve 70 yaş üstü oküler hastalığı olanlarda (Sedzikowska ve ark. 2016) enfestasyonun anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda (Kemal ve ark. 2005, Altinkurt ve ark. 2017, Tanriverdi ve ark. 2018, Zhang ve ark. 2018) yaş artışı ile akar görülmesi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışma genel literatürü desteklemektedir. Blefaritli hastalarda yaş ve *Demodex* varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bunun yaşlılarda zayıflayan immun sistem, artan sebum miktarı ve zayıflayan-bozulan cilt yapısı gibi sebeplerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Her ne kadar 10 yaşından küçük çocuklarda demodikozis nadir görülse de, blefarokonjonktivitlerinin topikal anti-mikrobiyal ve anti-enflamatuvar tedavilere direnç gösterdiği 12 pediatrik hastanın hepsinde akar tespit edilmiştir. Bunlardan dördü tekrarlayan şalazyon ile başvuran hastalardır (Liang ve ark. 2014). Rezeksiyon numuneleri sonucu yaş ile akar görülmesi arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (Schear ve ark. 2016). Tarkowski ve ark. (2015) yaş ile *Demodex spp.*, prevalansı arasında korelasyon tespit etmişlerdir. Ancak akar varlığının şalazyonlu hastalarda tüm yaş gruplarında görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışma Tarkowski ve ark. (2015) çalışmasını

desteklemektedir. Hastalarda yaş ve *Demodex* varlığı arasında pozitif korelasyon tespit etmemize rağmen, korelasyonun anlamlı olmadığı saptanmıştır. Blefaritle kıyaslandığında şalazyon meibomian bezinin kistik, kronik granülamatöz enflamasyonu olduğu için enfestasyon cilt yüzeyinden ziyade cildin daha derinlerinde gerçekleşmektedir. Bunun sonucu olarak cilt bariyerini aşan akarların derin ciltte oluşturduğu enfestasyonun her yaşta görülebileme ihtimalinin arttığını düşünmekteyiz.

İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da enfestasyonun kadınlarda fazla olduğunu bildiren çalışmalar (Sedzikowska ve ark. 2016, Altınkurt ve ark. 2017) olduğu gibi, erkeklerde sık rastlandığını bildiren çalışma da (Turk ve ark. 2007) mevcuttur. Zeytun ve Karakurt (2019) akar yaygınlığının erkeklerde anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Genel literatürde ise cinsiyet ve *Demodex spp.*, görülmesi arasında anlamlı fark olmadığı savunulmaktadır (Kemal ve ark. 2005, Aycan 2008, Koo ve ark. 2012, Yula ve ark. 2013, Wesolowska ve ark. 2014, Sedzikowska ve ark. 2018, Tanriverdi ve ark. 2018, Zhang ve ark. 2018). Bu çalışma genel literatürü desteklemektedir. Blefaritli hastalarda cinsiyet ile akar pozitifliği arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Şalazyonlu hastaların rezeksiyon numuneleri sonucu cinsiyet ve akar varlığı arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (Scheer ve ark. 2016). Tarkowski ve ark. (2015) enfestasyonun şalazyonlu kadın ve erkeklerde benzer dağılımda olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamız diğer iki çalışmanın sonuçları ile aynıdır. Şalazyonlu grupta cinsiyet ile akar pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Demodex spp., pozitif blefaritli hastaların semptomları ile diğer blefarit hastalarının semptomlarının farklı olmadığı bildirilmektedir. Hastaların çoğunun asemptomatik olduğu ve şikayetlerin genellikle sıcak havalarda artış gösterdiği belirtilmiştir (Inceboz ve ark. 2009). Enfeste blefaritli hastalarda en sık görülen şikayetler kaşıntı, yabancı cisim hissi (batma) ve kızarıklık olarak bildirilmiştir. Kronik blefaritli hastaların kirpiklerinde yapışma, kirpik diplerinde kepeklenme, hafif papiller konjonktivit, meibom bezi disfonksiyonu ve telenjiyektazi görülmektedir (Zeytun ve Karakurt 2019). Ayrıca hastalarda oküler ağrı (Gao ve ark. 2007, Koo ve ark. 2012), kontakt lens intoleransı, fotofobi ve kabuklanma olduğu da belirtilmektedir. Belirtiler sabahları genellikle daha kötüdür ve bir hastada birkaç alevlenme ve remisyon olabilir (Lindsley ve ark. 2012). *Demodex spp.*, istilasını insidansı semptomatik grupta %78,7 ve asemptomatik

grupta %18 olarak bulunmuştur (Bhandari ve Reddy 2014). Kronik blefaritli hastalarda en az bir semptomun varlığı, katılımcıların %59,7'sinde görülmüştür. En sık bildirilen semptomlar çalışmalarda farklılık göstermektedir ve şu şekilde sıralanabilir: %38,3 kaşıntı ve %30,7 yanma (Wesolowska ve ark. 2014); akar pozitif, blefaritli hastalarda %74,7 oküler kuruluk ve % 42,7 kaşıntı (Koo ve ark. 2012); % 28 kaşıntı, % 21 göz kapaklarının kızarıklığı ve % 15 sulu gözler (Sedzikowska ve ark. 2016). Bursa'da 39 kronik blefaritli hasta ile yapılan çalışmada en sık şikayetler sırasıyla % 56,4 yanma, % 15,4 kaşıntı ve % 12,8 ağrı olarak bildirilmiştir (Alver ve ark. 2017). Enfeste blefaritli vakalarda %82,9 gözlerde kaşıntı, %65 kızarıklık ve *Demodex spp.*, negatif blefaritli vakalarda %75 kaşıntı, %47,4 kızarıklık tespit edilmiştir (Inceboz ve ark. 2009). Ancak akar pozitifliği ile hastaların semptomları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Inceboz ve ark. 2009, Alver ve ark. 2017). Gözünde kaşıntısı olanların kirpiklerinde DF görülme sıklığı (Aycan 2008), oküler hastalığı olanlar tarafından bildirilen kaşıntı ile DF varlığı arasında (Murphy ve ark. 2019), akar pozitifliği ile kaşıntı ve kirpik dibinde kepeklenme arasında (Kabatas ve ark. 2017) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada ise blefarit grubunda semptom varlığı ile akar pozitifliği arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Blefaritli hastalarda en sık görülen şikayetler sırasıyla %43,3 (143/330) kaşıntı, %36,4 (120/330) batma (yabancı cisim hissi) ve %30,3 (100/330) yanma olarak belirlenmiştir. Her ne kadar kaşıntı diğer çalışmalardaki (Inceboz ve ark. 2009, Wesolowska ve ark. 2014, Sedzikowska ve ark. 2016, Zeytun ve Karakurt 2019) gibi en çok gözlenen semptom olsa da Inceboz ve ark. (2009) ile Alver ve ark. (2017)'nin belirttikleri gibi akar negatif ve pozitif blefaritli hastalarda bu semptom benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda bu semptomlardan sadece batma şikayeti ve DF varlığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Şalazyonlu hastalarda akut fazda ağrı, inflamasyon ve hassasiyet gösteren göz kapağı nodülleri bulunurken, kronik fazda kalıcı, ağrısız bir kitle bulunmaktadır (Liang ve ark. 2014). Tekrarlayan şalazyon hastaların çoğu düzenli kapak hijyeni altında olduğu için silindirik kepek yaygın olarak görülmemiştir (Yam ve ark. 2014). Bu çalışmada şalazyonlu hastalarda görülen şikayetler sırasıyla %44,2 (31/70) kaşıntı, %38,5 (27/70) kirpik dibinde kepeklenme, %35,7 (25/70) batma, %25,7 (18/70) yanma ve %1,4 (1/70) sulanma olarak saptanmıştır. Ancak akar pozitifliği ile semptom varlığı arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Çalışmalar diyabet, son dönem kronik böbrek yetmezliği, Behçet hastalığı, ürolojik kanserler ve göz kapağı bazal hücreli karsinomlar gibi immün sistemi baskılanmış hastalarda DF'nin artmış olduğunu göstermektedir (Litwin ve ark. 2017). Özellikle blefarit gibi göz hastalıklarında DF'nin önemli bir etken olduğu ve akarın immün sistem bozukluklarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Ozcelik ve ark. 2007). Tip 2 diyabetli 42 hastanın kirpiklerinde %27,4 ve kontrol grubu 42 gönüllüde %19 DF tespit edilmiştir. Diyabetli hastalarda enfestasyonun anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Yamashita ve ark. 2011). Demodikozisin karsinogenezisi tetikleyici faktörlerinden biri olabileceği belirtilmiştir. Göz kapağı bazal hücreli karsinomlu hasta kirpiklerinde akar pozitifliği %65,6 ve kontrol grubunda %23,33 olarak bildirilmiştir (Erbagci ve ark. 2003). Kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi immunsupresif durumlarda da enfestasyon oranının daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği olan 47 hastadan 6'sının (%12,76), kontrol grubunda 38 bireyin 2'sinin (%5,26) göz kapağı kirpik folikülünde DF saptanmıştır. Hastalarda enfestasyon daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Ozcelik ve ark. 2007). Bu çalışmada blefarit grubunda sistemik hastalığı olan 36 hastanın 33'ü Tip 2 diyabet, 2'si böbrek yetmezliği ve 1'i kanser olarak tespit edilmiştir. Akarlar diyabetli hastalarda %84,8 (28/33), böbrek yetmezliği olan 2 hastada ve kanser olan 1 hastada pozitif olarak bulunmuştur. Şalazyon grubunda Tip 2 diyabeti olan iki hasta da akar saptanmıştır. Her iki grupta da enfestasyon yaygınlığının sistemik hastalığı olanlarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Fakat blefarit ve şalazyon gruplarında sistemik hastalık varlığı ve akar pozitifliği arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bunun hedef çalışma gruplarımız içerisinde sistemik hastalığı olanların sayıca az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Ulaşılan literatürlerde eğitim düzeyi ve akar pozitifliği arasındaki ilişkiye dair bilgiye rastlanamamıştır. Çalışmamızda blefarit ve kontrol grubunda eğitim düzeyi ile *Demodex spp.*, pozitifliği arasında negatif korelasyon gözlenmiştir. Ancak bu negatif korelasyon kontrol grubunda anlamlı değilken, blefarit grubunda anlamlı bulunmuştur. Blefaritli hastalarda eğitim düzeyi arttıkça akar pozitifliğinin azaldığı tespit edilmiştir. Şalazyon grubunda ise anlamlı bir fark saptanamamıştır. Bunun sebebi eğitim düzeyinin artmasına bağlı olarak kişisel hijyen uygulamalarının artması ve korunma yöntemlerine uyulması olabilir. Şalazyon blefarite göre daha derin cilt dokusunda olduğu için günlük yüz yıkama, genel hijyen kurallarının uygulanması enfestasyonu etkileyebilir. Bu

yüzden şalazyon grubunda eğitim düzeyi ve akar pozitifliği arasında anlamlı fark saptanmamış olabilir.

Blefaritli hastalarda evcil hayvan besleme ile demodikozis arasında anlamlı bir ilişki bulunamadığı (Inceboz ve ark. 2009) gibi, bahçede hayvan besleyenlerde kirpikte DB görülme sıklığı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (Aycan 2008). Çalışmamızda blefarit, şalazyon ve kontrol gruplarında hayvan besleme ve akar pozitifliği arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Bunun enfeste hayvanlardan bulaşan akarların konak spesifik olmalarından ve insan vücudunda sadece geçici bir dermatit oluşturabilmelerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Etiyopatogenezdeki belirsizlikten dolayı blefarit tedavisi karmaşık hâle gelmektedir. Blefaritli hastalarda bakteriyel enfeksiyonlar, alerjik durumlar öncelikli olarak akla getirildiği için tedavide antibakteriyel ilaçlar veya antihistaminik ilaçlar seçilmektedir. *Demodex spp.*, enfestasyonu ile ilişkili blefarit olgularında ise antibakteriyel ilaçlar yarar sağlamamaktadır. Bu tür hastalarda permetrin veya metronidazol ile topikal tedavi yaygın olarak uygulanmaktadır. Günümüzde önerilen tedavi terpinen-4-ol içeren çay ağacı yağı ürünlerinin kullanılmasıdır (Cheng ve ark. 2015, Zorbozan ve ark. 2016). Ancak bazı hastalarda çay ağacı yağı kullanımından sonra alerjik reaksiyon geliştiği ve oküler irritasyon meydana geldiği bildirilmektedir (Gao ve ark. 2007, Cheng ve ark. 2015, Sędzikowska ve ark. 2015). Özellikle blefaritli hastalarda göz kapağı hijyeni için önerilen bebek şampuanı da akarları ortadan kaldıramamaktadır. Göz kapağı hijyeni için bir yıldan fazla bebek şampuanı kullanan oküler enfestasyonlu hastaların %50'sinde akarlar tespit edilmiştir (Gao ve ark. 2007). Bu nedenle araştırmacılar farklı esansiyel yağları test ederek, tedavide alternatif ürün geliştirme arayışına girmişlerdir.

Çok eski yıllardan beri bitkiler tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Ülkemizde de diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi deneme yanılma yönemiyle bulunmuş ve halk arasında şifalı bitki olarak adlandırılan bir çok bitki hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Türkiye üç fitocoğrafik bölgenin kesiştiği bölgede bulunması, Güney Avrupa ile Güney Batı Asya arasında köprü olması, pek çok cins ve seksiyonun orijin ve farklılaşım merkezinin Anadolu oluşundan dolayı bitkisel çeşitlilik yönünden zengin bir floraya sahiptir (Benli ve Yiğit 2005).

Günümüze kadar DF ve DB üzerine in vivo ve in vitro etkileri araştırılan bazı bitki ve esansiyel yağlar bulunmaktadır. İn vitro çalışmaya sadece canlı erişkin parazitler dahil edilmiştir. Akarların yumurta, larva ve nimf gibi formları daha duyarlı oldukları için çalışma dışı bırakılmıştır (Tighe ve ark. 2013, Sędzikowska ve ark. 2015). Çeşitli in vitro çalışmalarda, her grupta yaklaşık ortalama 8 akar (Gao ve ark. 2005), 10 akar (Zhao ve ark. 2009), 12 akar (Sędzikowska ve ark. 2015) ve 30 akar (Zhao ve ark. 2011) incelendiği görülmektedir. Bu çalışmada her bir grupta 50'şer adet akarın yaşam süresi gözlenmiştir. Farklı maddelerin akar üzerine eklenmesini takiben yaşam süresinin 150 dakikaya kadar izlendiği çalışmalar (Gao ve ark. 2005, Tighe ve ark. 2013) olduğu gibi, akarlar ölünceye kadar izlenen çalışmalar da (Zhao ve ark. 2009, Zhao ve ark. 2011, Sędzikowska ve ark. 2015) bulunmaktadır. *Demodex spp.*'nin hayatta kalması için gerekli besinleri tamamen karşılamayan ancak avantaj sağlayan mineral yağ (Zhao ve ark. 2011) bu çalışmada negatif kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Mineral yağ diğer esansiyel yağların farklı konsantrasyonunun hazırlanmasında da kullanılmıştır (Koo ve ark. 2012, Tighe ve ark. 2013).

Çay ağacı yağı in vivo ve in vitro akar üzerine etkisi en çok çalışılan (Gao ve ark. 2005, Gao ve ark. 2007, Kheirkhah ve ark. 2007, Kim ve ark. 2011, Gao ve ark. 2012, Koo ve ark. 2012, Gunnarsdottir ve ark. 2016, Alver ve ark. 2017, Karakurt ve Zeytun 2018, Maher 2018) ve önemi belirtilen esansiyel yağdır. Bununla birlikte in vitro çalışılan diğer esansiyel yağ ve bitkiler şu şekilde sıralanabilir: kimyon yağı, dereotu yağı (Gao ve ark. 2005), adaçayı yağı ve nane yağı (Sędzikowska ve ark. 2015). Ayrıca Liu ve ark. (2015) uçucu yağların tahriş yoğunluğunu incelemek için tavşanlarda in vivo çalışma gerçekleştirmişlerdir. Karanfil, portakal, Mançurya yabani zencefil, tarçın kabuğu, galangal (havlıcan), prickly ash (dikensi, çalimsı, aromatik bitki) uçucu yağlarını tavşanlar üzerinde test etmişlerdir. Tavşanlarda cilt tahrişi testi ve uçucu yağların cilt üzerindeki toksisite etkilerini gözlemlemek için akut toksisite testi uygulanmıştır. Özellikle karanfil uçucu yağının önemli bir *Demodex spp.*, karşıtı etkinlik gösterdiği ve akarları in vivo olarak etkin ve güvenli bir şekilde öldürebileceği belirtilmiştir (Liu ve ark. 2015).

Blefaritli hastalarda ÇAY ile göz kapağı temizliği *Demodex*'i ortadan kaldıran ve klinik iyileşmeye yol açan etkili bir yöntemdir (Kim ve ark. 2011, Gao ve ark. 2012, Koo ve ark. 2012, Alver ve ark. 2017, Karakurt ve Zeytun 2018, Maher 2018). Gao ve ark.

(2005) kirpik dibinde silindirik kepek olan enfeste hastaları %50 ÇAY ile tedavi etmişlerdir. %50 ÇAY ile haftalık göz kapağı ovma (her seans 5 dk ve 10 dk aralıklarla, 3 uygulama) ve çay ağacı şampuanı ile günlük göz kapağı yıkamasının oküler demodikozisin yok edilmesinde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Sadece bebek şampuanı ile 40-350 gün boyunca günlük göz kapağı yıkaması yapan yedi hastanın hiçbirinde akar sayısı sıfıra inmemiştir. Ancak akar sayısı dört hafta boyunca %50 ÇAY uygulanan dokuz hastanın yedisinde tekrarlama olmadan sıfıra düşmüştür (Gao ve ark. 2005). Benzer yöntem (haftada bir %50 ÇAY ile ovma, günlük çay ağacı şampuanı) uygulanarak 11 hastanın 8'i 4 haftalık bir süre içinde tedavi edilmiştir. Dokuzuncu haftada halen akar tespit edilen diğer hastalarda demodikozisin sadece göz ile sınırlı olmadığı, akarın yüz bölgesinde de bulunduğu tespit edilmiştir (Gao ve ark. 2007). Ayrıca %5'lik ÇAY merheminin akar sayısını azalttığı ve oküler kaşıntıyı ortadan kaldırdığı belirtilmektedir (Gao ve ark. 2012). Daha önce kronik blefarit tanısı konmuş, doksisiklin tedavisi almış, 61 yaşındaki kadın hastada iyileşme olmamıştır ve sonrasında akar tespit edilmiştir. Terpinen-4-ol içeren Cliradex göz kapağı temizleyicisi 8 hafta boyunca, günde iki kez önerilmiştir. Prosedür uygulandıktan sonra, semptomların belirgin şekilde azaldığı ve akarların yok olduğu görülmüştür (Tighe ve ark. 2013). Şalazyonlu hastalar öncelikle cerrahi insizyon ve intralezyonel triamsinolon (kortikosteroid) enjeksiyonu ile tedavi edilmiştir. Ancak konvansiyonel tedaviden sonraki 6 ay içerisinde tüm vakalarda nüks gerçekleşmiştir. Klinikte hastaların göz kapakları haftada bir kez, onar dakika ara ile üç kez %50'lik ÇAY ile tamponlanmıştır. Evde ise günde iki kez ÇAY şampuanı ile 3-5 dakika masaj yaptırılmıştır. Bu prosedüre 3 hafta devam edilmiştir. Biri hariç tüm vakalarda ÇAY tedavisinden sonra nüks olmamıştır. Nüksü önlemenin başarı oranı %96,8 olarak bildirilmiştir (Yam ve ark. 2014). Sonuç olarak %7,5 ÇAY göz kapağı şampuanı (Blefaroshampoo, Teka, Türkiye) (Karakurt ve Zeytun 2018), %4 ÇAY göz kapağı jeli (Blefaritto Jel, Jeomed, Türkiye) ve %10 ÇAY göz kapağı şampuanı (Blefaritto Şampuan, Jeomed, Türkiye) (Alver ve ark. 2017) gibi farklı ÇAY formülasyonları *Demodex spp.*, yoğunluğunun azaltılmasında ve oküler semptomların ortadan kaldırılmasında etkili olmuştur.

İn vitro bir çalışmada madde, DF sayısı ve ortalama yaşam süresi sırasıyla şu şekilde verilmiştir: %100 ÇAY, 21 akar, 3,7 dk; %50 ÇAY, 11 akar, 14,8 dk; %25 ÇAY, 5 akar, 34,7 dk; %10 ÇAY, 5 akar, etkisiz (150 dk gözlem); %100 kimyon yağı, 16 akar, 4,4

dk; %100 dereotu yağı, 5 akar, 14 dk; mineral yağ, 5 akar, etkisiz (150 dk gözlem). Akarlar üzerine en etkili maddenin ÇAY olduğu bildirilmiştir (Gao ve ark. 2005). Çalışmamızda mineral yağ 13596 dk (226,6 saat); %100 ÇAY 4,62±2,26 dk, %50 ÇAY 16,5±7,07 dk, %25 ÇAY 35,8±13,93 dk, %5 ÇAY 90,02±27,19 dk olarak saptanmıştır. Kullandığımız diğer tüm yağ konsantrasyonları negatif kontrol grubu olan mineral yağ ile kıyaslandığında akarları anlamlı derecede daha kısa sürede öldürmüşlerdir. Çalışmamız Gao ve ark. (2005)'nin ÇAY sonucu ile benzerlik göstermekle birlikte çok az farklılık vardır. Bunun çalışmamızdaki akar sayısının fazlalığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Şifalı bitkiler arasında olan çörek otu akut ve kronik rahatsızlıklarda kullanılan, birçok faydalı biyolojik etkiye sahiptir (Topcagic ve ark. 2017). Çörek otu tohumu ekstraktları düşük bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olsalar da gram negatif bakterilere kıyasla gram pozitiflere karşı biraz daha yüksek bir aktivite göstermektedirler (Topcagic ve ark. 2017, Rasool ve ark. 2018). Çörek otu yağının da göz ardı edilemeyecek ama düşük bir antibakteriyel etkisi olduğu belirtilmektedir (Vlachojannis ve ark. 2018). Ulaşılan literatürler doğrultusunda çörek otunun *Demodex* akarı üzerine etkisini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda konsantrasyon ve ortalama akar yaşam süresi sırasıyla %100 ÇOY 312,3±102 dk, %50 ÇOY 996,6±550,1 dk, %25 ÇOY 2017±623,2 dk, %5 ÇOY 2299±743,4 dk şeklinde tespit edilmiştir.

Sarı kantaronun antibakteriyel (Çırak ve Kurt 2014, Ghasemi Pirbalouti ve ark. 2014, Aksu ve Altınterim 2015, Altan ve ark. 2015) ve *Culex pipiens*'e karşı önemli bir larvisidal aktiviteye sahip olduğunu gösteren (Rouis ve ark. 2013) çalışmalar vardır. Ancak ulaşılan literatürler doğrultusunda sarı kantaronun *Demodex* akarı üzerine etkisini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda konsantrasyon ve ortalama akar yaşam süresi sırasıyla şu şekildedir: %100 SKY 288,6±107,9 dk, %50 SKY 837,6±508,8 dk, %25 SKY 1699±569,9 dk, %5 SKY 1944±587,9 dk.

Çörek otu ve sarı kantaron yağları akar yaşam süresi üzerine benzer etkiler göstermiştir. Her iki yağ da mineral yağa kıyasla daha kısa sürede akarları öldürseler de ÇAY, AY ve KY kıyasla akarları öldürmeleri anlamlı derecede daha uzun sürmüştür. Sarı kantaron yağının akarları öldürme süresi ÇOY'dan biraz daha kısadır. Ancak aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. %100 ÇOY-%100 SKY ile, %50 ÇOY-%50 SKY ile ve

%25 ÇOY-%5 SKY ile benzer öldürme sürelerine sahip olup aralarında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Adaçayı halk arasında birçok rahatsızlığın giderilmesinde dahilen ve haricen kullanılmaktadır (Yılmaz ve Güvenç 2007). İn vitro araştırmalarda bitkinin daha çok antibakteriyel etkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır. *Salvia officinalis* *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*'ın büyümesini (Cutillas ve ark. 2017), *Streptococcus pyogenes*'in büyümesini ve biyofilm oluşumunu (Wijesundara ve Rupasinghe 2018) inhibe etmektedir. Adaçayı yağının demodikozis tedavisi için umut verici olduğunu bildiren bir çalışmaya ulaşılmıştır. Çalışmada adaçayı yağı (*Salvia hispanica*) ve nane yağının etkileri kıyaslanmıştır. Çalışılan madde, test edilen akar sayısı ve ortalama yaşam süresi sırasıyla şu şekilde verilmiştir: %100 AÇY, 21 akar, 7 dk.; %50 AÇY, 18 akar, 32 dk.; %25 AÇY, 15 akar, 85 dk.; %12,5 AÇY, 11 akar, 119 dk.; %3 AÇY, 5 akar, 60 saat; adaçayı ekstraktı, 8 akar, 48 saat; %100 nane yağı, 18 akar, 11 dk. Çalışmada AÇY'nın nane yağına kıyasla akarisidal etkisinin daha fazla olduğu, ancak önceki çalışmalarda bildirilen ÇAY'dan daha uzun öldürme süresine sahip olduğu tespit edilmiştir (Sędzikowska ve ark. 2015). Bu çalışmada konsantrasyon ve ortalama yaşam süresi sırasıyla şu şekildedir: %100 AY 7,54±3,26 dk, %50 AY 32,78±10,49 dk, %25 AY 85,58±41,48 dk, % 5 AY 194,9±47,23 dk. Araştırma sonuçlarımız Sędzikowska ve ark. (2015)'nin sonucu ile örtüşmektedir. Aradaki küçük farkın test edilen akar sayısından veya adaçayı tür farklılığından (çalışmamızda kullanılan tür: *Salvia officinalis*) kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda da ÇAY'ın akarları öldürme süresinin AY'dan daha kısa olduğu saptanmıştır. Ancak %50 AY-%25 ÇAY ile, %25 AY-%5 ÇAY ile aynı öldürme sürelerine sahip olup aralarında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Thymus cinsi kekik tıbbi açıdan önemli, geleneksel olarak kullanılan ve birçok araştırmanın konusu olmuş bir bitkidir (Koyuncu ve ark. 2017). Bu bitkinin antibakteriyel olduğunu gösteren çalışmalar (Kang ve ark. 2018, Manconi ve ark. 2018, Gadisa ve ark. 2019) bulunmaktadır. Ayrıca antiparaziter etkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur. *Entamoeba histolytica* (Behnia ve ark. 2008) ve *Acanthamoeba* (Saoudi ve ark. 2017) trofozoitlerine karşı antiamibik, antihelmentik (Ferreira ve ark. 2016, Trabelsi ve ark. 2018), promastigotlar üzerinde antileishmanial (Malatyali ve ark. 2009, Machado ve ark. 2014) ve *Dermanyssus gallinae* için akarisidal (Pritchard ve ark. 2016) etkileri tespit

edilmiştir. Ancak ulaşılan literatürler doğrultusunda kekiğin *Demodex spp.*, üzerine etkisini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada konsantrasyon ve ortalama yaşam süresi sırasıyla şu şekildedir: %100 KY $2,06 \pm 0,61$ dk, %50 KY $2,9 \pm 0,95$ dk, %25 KY $4,98 \pm 2,24$ dk, %5 KY $6,24 \pm 2,27$ dk, %1 KY $34,18 \pm 14,96$ dk. Bunlardan %25 KY- %100 ÇAY ile, %1 KY- %25 ÇAY- %50 AY ile aynı öldürme sürelerine sahip olup aralarında anlamlı fark tespit edilmemiştir. %5 KY'nin akarları öldürme süresi %100 ÇAY dışında diğer tüm yağ konsantrasyonlarından anlamlı derecede daha kısa süreli bulunmuştur. %1'lik KY'nın ise ÇAY ve AY'nın %5'lik konsantrasyonlarından daha etkili öldürme süresine sahip olduğu tespit edilmiştir ve anlamlı fark saptanmıştır.

Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometrisi uçucu yağ moleküllerini analiz etmek için kullanılan en yaygın yöntemdir (Cutillas ve ark. 2017). Çalışmamızda akarları öldürmede en etkili yağların sırasıyla KY, ÇAY, AY, SKY ve ÇOY olduğu tespit edilmiştir. Bu esansiyel yağlardan en etkili olan üçünün (ÇAY, AY, KY) GC/MS yöntemi ile analizleri yapılmıştır.

Melaleuca alternifolia esansiyel yağının en önemli bileşiği terpinen-4-ol'dur. Bunun dışında γ -terpinen, 1,8-sineol ve α -terpinen gibi başlıca bileşenler yer almaktadır (Tighe ve ark. 2013, Raymond ve ark. 2017, Karakurt ve Zeytun 2018). Ticari amaçla pazarlanan *M. alternifolia* yağının kimyasal bileşimi Uluslararası Standardizasyon Örgütü (International Organization of Standardization) tarafından ISO 4730:2004 numaralı standart ile tanımlanmıştır (Tighe ve ark. 2013, Raymond ve ark. 2017). Bu tanımlamaya göre *M. alternifolia*'nın en önemli on bileşiği: terpinen-4-ol (%30-48), γ -terpinen (%10-28), α -terpinen (%5-13), α -terpinol (%1,5-8), ρ -simen (%0,5-8), α -pinen (%1-6), terpinolen (%1,5-5), 1,8-sineol (<%15), sabinen (<%3,5), δ -cadinen (<%3) şeklinde olmalıdır (Tighe ve ark. 2013). Araştırmamızda kullandığımız *M. alternifolia* uçucu yağı etken maddeleri ISO 4730:2004 numaralı standart ile uyumlu olup en önemli bileşiği terpinen-4-ol (%31,62) olarak tespit edilmiştir.

Salvia officinalis uçucu yağının kimyasal bileşenleri arasında α -tuyon, kamfor, 1,8-sineol ve β -tuyon, karyofilen gibi maddeler saptanmıştır (Bayaz 2014, Başyigit ve Baydar 2017, Cutillas ve ark. 2017, Wijesundara ve Rupasinghe 2018). Kanada'da yapılan bir çalışmada *S. officinalis*'in esansiyel yağı ana bileşenlerinin α -tuyon (%28,5) ve kamfor (%16,7) olduğu belirtilmektedir (Wijesundara ve Rupasinghe 2018). İspanya'da

gerçekleştirilen çalışmada ise etken maddeler α -tuyon (%22,8-41,7), kamfor (%10,7-19,8), 1,8-sineol (%4,7-15,6) ve β -tuyon (%6,1-15,6) olarak saptanmıştır (Cutillas ve ark. 2017). Isparta’da farklı hasat zamanlarında biçilerek kurutulan tıbbi adaçayı yapraklarından elde edilen uçucu yağların bileşenleri GC/MS yöntemiyle tespit edilmiştir. Çalışmada uçucu yağ kompozisyonunu oluşturan en önemli bileşenlerin 1,8-sineol (%11,93-31,87), α -tuyon (%15,72-26,26), β -tuyon (%4,51-27,67) ve kamfor (%3,65-23,02) olduğu saptanmıştır. Genel olarak ilkbahar aylarında 1,8-sineol ve kamfor oranları daha düşük bulunurken, α -tuyon ve β -tuyon oranları ise daha yüksek bulunmuştur. Hasat dönemi ve bitki verimliliği uçucu yağ içeriğini etkilese de, her dönemde uçucu yağda bulunan en önemli bileşiklerin 1,8-sineol, α -tuyon, β -tuyon ve kamfor olduğu bildirilmiştir (Başyigit ve Baydar 2017). Yaptığımız GC/MS analizi sonuçları da adaçayı uçucu yağının en önemli bileşiğinin 1,8-sineol (%18,95) olduğunu, diğer önemli etken maddelerin karyofilen, α -tuyon ve kamfor olduğunu desteklemektedir. Hasat dönemine göre uçucu yağ içeriğinin değiştiği göz önüne alınırsa sonuçlarımız genel literatürle uyumludur.

Timol ve karvakrol kekik esansiyel yağında yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (Tanker ve İliulu 1981, Salehi ve ark. 2018). Tıbbi açıdan önemli olan *Thymus* cinsi kekikte bulunan diğer maddeler 1,8-sineol, linalol, α -pinen, borneol, kamfor, geraniyol, α -sital ve β -sital’dır (Ait-Ouazzou ve ark. 2011, Hassan ve ark. 2018, Salehi ve ark. 2018). Ülkemizde yaygın olarak bulunan *T. serpyllum*’un esansiyel yağ komponentleri ilk olarak 1960 yılında tespit edilmiştir. Bu bitkinin esansiyel yağında geraniyol, terpinol, sitronellol, borneol, linalol, nerolidol, sitral, sineol, karvakrol, timol, bornil asetat, geranil asetat, neril asetat, linalil asetat, terpinil asetat, sitronellal, kampen, α -pinen ve limonen bulunmaktadır (Özkan ve ark. 2010). Ancak *T. serpyllum*’un kimyasal bileşimi temel olarak genetik ve ekolojik olarak birçok faktöre bağlıdır. Genel literatürde bahsedilen ana bileşikler timol ve karvakrol olsa da Estonya’da yapılan çalışmada bu bitkinin en fazla nerolidol, linalil asetat, ve linalool gibi maddeler içerdiği saptanmıştır (Paaver ve ark. 2008). Çeşitli çalışmalar sonucunda *T. serpyllum* içinde Japonya’da %35, Pakistan’da %42,6, Hindistan’da %64,6 ve Ermenistan’da %81,5 oranlarında timol tespit edilmiştir. Kayseri’nin dağlık bölgelerinden toplanan *T. serpyllum*’lar bütün olarak kurutulmuş ve metanol ekstraksiyonu ile uçucu yağı elde edilmiştir. Bitkinin GC/MS yöntemiyle elde edilen ana uçucu maddelerinin terpenler olduğu bildirilmiştir. Bu bileşiklerin toplam uçucu maddelerin %90’ından fazlasını temsil ettiği belirtilmektedir. Alkoller gibi diğer kimyasal gruplar ve

asitler az miktarda tespit edilmiştir. Timol (1702 mg/100 g) ve karvakrolun (179 mg/100 g) en çok bulunan bileşikler olduğu bildirilmiştir. Ayrıca γ -terpinen (90,4 mg/100 g), β -simen (88,8 mg/100 g) gibi önemli etken maddeler tespit edilmiştir (Sonmezdag ve ark. 2016). Tıbbi amaçla kullanılacak kekiğin en az %20 oranında timol ve karvakrol içermesi beklenir. Türkiye'deki kekiklerde bu oranlar yüksektir; timol ve karvakrol %85'e kadar çıkmaktadır (Üstü ve Uğurlu 2018). Çalışmamızda kullanılan *T. serpyllum*'un GC/MS analizi sonuçlarına göre uçucu yağının %59,93 karvakrol ve %5,30 timol içerdiği tespit edilmiştir. Toplam karvakrol ve timol içeriğinin %65,23 olduğu saptanan uçucu yağın tıbbi amaçlı kullanılabileceği düşünülmektedir. İçerdiği diğer önemli etken maddeler γ -terpinen, o-simen, 1,8-sineol, linalol, α -pinen, borneol, limonen olup genel literatürle uyumludur.

Bitkisel ürünlerle tedavi özellikle gelişmekte olan ülkelerde farmasötik ürünlerin pahalılığından dolayı bazı sağlık problemlerinin çözümünde alternatif tedavi olarak karşımıza çıkmaktadır (Bulca 2014). Alternatif bir tedavi bulabilir miyiz? sorusunu cevaplamak üzere başladığımız bu çalışmanın sonuçları oldukça ümit verici olmuştur. Yapılan literatür taraması sonucu ÇOY, SKY ve KY'nın *Demodex* enfestasyonuna karşı in vitro veya in vivo uygulamasına yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Ayrıca mevcut tedavide kullanılan ÇAY karşısında daha fazla akarisidal etkiye sahip olan bir yağ ile ilk kez karşılaşılmıştır. Bu yönüyle çalışmanın özgün değeri yüksektir. Bundan sonraki hedefimiz demodikozis tedavisinde KY başta olmak üzere AY ve ÇAY'nın cilt tahrişi ve akut toksisite testlerini deneysel modellerde tespit etmek, karşılaştırmak, etkili, güvenilir ve ekonomik bir ürün geliştirmektir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada elde ettiğimiz anlamlı sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

- Akar yaygınlığı hem blefarit (%75,5) hem de şalazyon gruplarında (%70) kontrol grubuna (%16,2) kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$).
- Blefarit grubunda *Demodex folliculorum* görülme sıklığı şalazyon ve kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).
- Şalazyon grubunda *Demodex brevis* görülme sıklığı blefarit ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).
- Kirpik başına düşen ortalama *Demodex* sayısı akar pozitif blefaritli hastalarda ($p=0,001$) ve şalazyonlu hastalarda ($p=0,047$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.
- Blefarit grubunda *D. folliculorum*+ *D. brevis* birlikteliğindeki ortalama akar sayısı sadece *D. folliculorum* ($p=0,0007$) veya sadece *D. brevis* ($p=0,04$) ve toplam akar pozitif bulunanlara ($p=0,005$) kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak saptandı.
- Şalazyonlu hastalarda *D. folliculorum*+ *D. brevis* birlikteliğindeki ortalama akar sayısı tek başına *D. brevis* bulunanlarla karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edildi ($p=0,02$).
- Blefarit grubunda yaş ve *Demodex* varlığı arasındaki pozitif korelasyonun anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$).
- Blefaritli grupta semptom varlığında *Demodex spp.*, pozitifliğinin anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,0001$).
- Blefaritli grupta *D. folliculorum* varlığı ile batma şikayeti arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).
- Blefaritli hastalarda eğitim düzeyi arttıkça *Demodex spp.*, pozitifliğinin azaldığı tespit edildi ($p=0,039$).
- Akarların en uzun süreli mineral yağda hayatta kaldıkları saptandı ($p<0,0001$).
- Akarları öldürmede en etkili yağların sırasıyla kekik yağı, çay ağacı yağı, adaçayı yağı, sarı kantaron yağı ve çörek out yağı olduğu tespit edildi.
- Kekik yağının %1'lik konsantrasyonunun %50 adaçayı yağı ve %25 çay ağacı yağı ile benzer öldürme sürelerine sahip olduğu görüldü.

- %5'lik kekik yağının %100 çay ağacı yağı dışında tüm çay ağacı yağı ve adaçayı yağı konsantrasyonlarından daha etkili öldürme süresine sahip olduğu saptandı ($p<0,0001$).
- %1'lik kekik yağının, çay ağacı yağı ve adaçayı yağının %5'lik konsantrasyonlarından daha etkili öldürme süresine sahip olduğu tespit edildi ($p<0,0001$).
- Kekik yağının en önemli etken maddesinin karvakrol olduğu tespit edildi.
- Çay ağacı yağının en önemli etken maddesinin terpinen-4-ol olduğu tespit edildi.
- Adaçayı yağının en önemli etken maddesinin 1,8-sineol olduğu tespit edildi.

Öneriler:

- Kilinisyenler tanı ve göz bulguları doğrultusunda özellikle yaşlıları kirpiklere bulaşan *Demodex* akarlarına karşı uyarmalıdır.
- Mevcut blefarit tedavi prosedürüne cevap vermeyen, tekrarlayan blefaritli ve şalazyonlu hastalar, *Demodex spp.*, enfestasyonu yönünden araştırılmalı ve tedavi edilmelidir.
- Ortalama akar sayıları verilirken pozitif bireyler değerlendirmeye alınmalıdır.
- Ortalama akar sayıları kirpik başına verilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. **Ait-Ouazzou A, Loran S, Bakkali M, Laglaoui A, Rota C, ve ark.** Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils of *Thymus algeriensis*, *Eucalyptus globulus* and *Rosmarinus officinalis* from Morocco. *J Sci Food Agric*, **2011**, s. 91(14): 2643-2651.
2. **Akgöz Y.** Türkiye florasına ait *Hypericum L.* cinsinin tehlike kategorileri ve bulunan yeni türleri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, **2013**, s. 18(1-2): 62-69.
3. **Akilov OE , Mumcuoglu KY.** Association between human demodicosis and HLA class I. *Clin Exp Dermatol*, **2003**, s. 28(1): 70-73.
4. **Akilov OE , Mumcuoglu KY.** Immune response in demodicosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **2004**, s. 18(4): 440-444.
5. **Aksu Ö , Altınterim B.** Kantaron otu (*Hypericum perforatum*) ve hiperisin. *Bilim ve Gençlik Dergisi*, **2015**, s. 3(1): 58-64.
6. **Altan A, Damlar İ, Aras MH , Alpaslan C.** Effect of St. John's Wort (*Hypericum Perforatum*) on wound healing. *Archives Medical Review Journal*, **2015**, s. 24(4): 578-591.
7. **Altinkurt E, Müftüoğlu O, Uğurlu A, Tosun Aİ, Aydın R, ve ark.** To investigate the relationship between the grade of blepharitis with presence of *Demodex spp.* in patents with chronic anterior blepharitis. *Türkiye Klinikleri J. Ophthalmol*, **2017**, s. 26(3): 181-186.
8. **Alver O, Kivanc SA, Akova Budak B, Tuzemen NU, Ener B, ve ark.** A Clinical Scoring System for Diagnosis of Ocular Demodicosis. *Med Sci Monit*, **2017**, s. 23: 5862-9.
9. **Aquilina C, Viraben R , Sire S.** Ivermectin-responsive *Demodex* infestation during human immunodeficiency virus infection. A case report and literature review. *Dermatology*, **2002**, s. 205(4): 394-397.
10. **Aycan OM, Otlı GH, Karaman U, Daldal N , Atambay M.** Frequency of demodicosis in various patient and age groups. *Türkiye Parazit Derg*, **2007**, s. 31(2): 115-118.
11. **Aycan ÖM.** *Demodex folliculorum* ve *D. brevis* enfestasyonlarını etkileyen faktörler. Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya, **2008**.
12. **Aytekin S.** Yüzeysel deri biyopsi tekniği. *Güncel Dermatoloji Dergisi*, **2018**, s. 3(1): 30-32.
13. **Aytekin S, Yasar S, Goktay F , Gunes P.** Spontaneous fluorescence of *Demodex* in the dark. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **2016**, s. 30(2): 359-360.
14. **Baima B , Sticherling M.** Demodicidosis revisited. *Acta Derm Venereol*, **2002**, s. 82(1): 3-6.
15. **Bassole IH , Juliani HR.** Essential oils in combination and their antimicrobial properties. *Molecules*, **2012**, s. 17(4): 3989-4006.
16. **Başıyigit M , Baydar H.** Tıbbi adaçayı (*Salvia officinalis L.*)'nda farklı hasat zamanlarının uçucu yağ ve fenolik bileşikler ile antioksidan aktivite üzerine etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, **2017**, s. 21(1): 131-137.
17. **Bayaz M.** Esansiyel Yağlar: Antimikrobiyal, antioksidan ve antimutajenik aktiviteleri. *Akademik Gıda*, **2014**, s. 12(3): 45-53.
18. **Behnia M, Haghighi A, Komeylizadeh H, Tabaei SJ , Abadi A.** Inhibitory effects of Iranian *Thymus vulgaris* extracts on in vitro growth of *Entamoeba histolytica*. *Korean J Parasitol*, **2008**, s. 46(3): 153-156.
19. **Benli M , Yiğit N.** Ülkemizde yaygın kullanımı olan kekik (*Thymus vulgaris*) bitkisinin antimikrobiyal aktivitesi. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi*, **2005**, s. 3(8): 1-8.
20. **Bhandari V , Reddy JK.** Blepharitis: always remember *Demodex*. *Middle East Afr J Ophthalmol*, **2014**, s. 21(4): 317-320.
21. **Bonnar E, Eustace P , Powell FC.** The *Demodex* mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol*, **1993**, s. 28(3): 443-448.
22. **Bragg KJ, Le JK.** Hordeolum. *StatPearls (Electronic book)*, Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441985/>. **2019**. Erişim tarihi: 12.01.2020.
23. **Bulca S.** The composition of black cumin and use of black cumin and other essential oils as antioxidant in food technology. *Journal of Adnan Menderes University Agricultural Faculty*, **2014**, s. 11(2): 29-36.
24. **Burkhart CG , Burkhart CN.** Similar to acne vulgaris, bacteria may produce the biological glue that causes plugging of the meibomian gland leading to chalazions. *Clin Exp Ophthalmol*, **2008**, s. 36(3): 295; author reply 295-296.

25. **Carson CF , Riley TV.** Safety, efficacy and provenance of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil. *Contact Dermatitis*, **2001**, s. 45(2): 65-67.
26. **Chen W , Plewig G.** Are *Demodex* mites principal, conspirator, accomplice, witness or bystander in the cause of rosacea?. *Am J Clin Dermatol*, **2015**, s. 16(2): 67-72.
27. **Cheng AM, Sheha H , Tseng SC.** Recent advances on ocular *Demodex* infestation. *Curr Opin Ophthalmol*, **2015**, s. 26(4): 295-300.
28. **Clanner-Engelshofen BM, Ruzicka T , Reinholz M.** Efficient isolation and observation of the most complex human commensal, *Demodex spp.* *Exp Appl Acarol*, **2018**, s. 76(1): 71-80.
29. **Coston TO.** *Demodex folliculorum* blepharitis. *Trans Am Ophthalmol Soc*, **1967**, s. 65: 361-392.
30. **Cutillas AB, Carrasco A, Martinez-Gutierrez R, Tomas V , Tudela J.** *Salvia officinalis* L. essential oils from Spain: Determination of composition, antioxidant capacity, antienzymatic and antimicrobial bioactivities. *Chem Biodivers*, **2017**, s. 14(8).
31. **Czepita D, Kuzna-Grygiel W, Czepita M , Grobelny A.** *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* as a cause of chronic marginal blepharitis. *Ann Acad Med Stetin*, **2007**, s. 53(1): 63-67.
32. **Çakır NT, Kaleağası S , Kökdil G.** Tea tree oil: As a promising antimicrobial agent. *Ankara Ecz. Fak. Derg*, **2005**, s. 34(4): 315-327.
33. **Çalıkoglu E, Kıralan M , Bayrak A.** Uçucu yağ nedir, nasıl üretilir ve Türkiye'deki durumuna genel bir bakış. Türkiye 9. Gıda Kongresi. Bolu, Türkiye, 24-26 Mayıs 2006, s. 569-570.
34. **Çırak C , Kurt D.** Önemli tıbbi bitkiler olarak *Hypericum* türleri ve kullanım alanları. *Anadolu*, **2014**, s. 24(1): 38-52.
35. **Daneshparvar A, Mowlavi G, Mirjalali H, Hajjaran H, Mobedi I, ve ark.** Molecular characterization and analysis of 16S Ribosomal DNA in some isolates of *Demodex folliculorum*. *Iran J Parasitol*, **2017**, s. 12(2): 224-229.
36. **Desch C , Nutting WB.** *Demodex folliculorum* (Simon) and *D. brevis* akbulatova of man: redescription and reevaluation. *J Parasitol*, **1972**, s. 58(1): 169-177.
37. **Dolenc-Voljc M, Pohar M , Lunder T.** Density of *Demodex folliculorum* in perioral dermatitis. *Acta Derm Venereol*, **2005**, s. 85(3): 211-215.
38. **Dominey A, Rosen T , Tschen J.** Papulonodular demodicidosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol*, **1989**, s. 20: 197-201.
39. **Duman R , Duman R.** Göz kapağı ve hastalıkları. *Derman Medical Publishing*, **2015**, s. 30-39.
40. **Emre S, Aycan ÖM, Atambay M, Bilak Ş, Konuş İ, ve ark.** *Demodex folliculorum* prevalence among chronic blepharitis patients. *Türkiye Klinikleri J. Ophthalmol*, **2008**, s. 17: 178-181.
41. **Erbagci Z, Erbagci I , Erkilic S.** High incidence of demodicidosis in eyelid basal cell carcinomas. *Int J Dermatol*, **2003**, s. 42(7): 567-571.
42. **Erbagci Z , Ozgoztasi O.** The significance of *Demodex folliculorum* density in rosacea. *Int J Dermatol*, **1998**, s. 37(6): 421-425.
43. **Farina MC, Requena L, Sarasa JL, Martin L, Escalonilla P, ve ark.** Spinulosis of the face as a manifestation of demodicidosis. *Br J Dermatol*, **1998**, s. 138(5): 901-903.
44. **Ferreira LE, Benincasa BI, Fachin AL, Franca SC, Contini S, ve ark.** *Thymus vulgaris* L. essential oil and its main component thymol: Anthelmintic effects against *Haemonchus contortus* from sheep. *Vet Parasitol*, **2016**, s. 228: 70-76.
45. **Filho PA, Hazarbasanov RM, Grisolia AB, Pazos HB, Kaiserman I, ve ark.** The efficacy of oral ivermectin for the treatment of chronic blepharitis in patients tested positive for *Demodex spp.* *Br J Ophthalmol*, **2011**, s. 95(6): 893-895.
46. **Forton F , Seys B.** Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol*, **1993**, s. 128(6): 650-659.
47. **Forton FM.** Papulopustular rosacea, skin immunity and *Demodex*: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **2012**, s. 26(1): 19-28.
48. **Forton FM , De Maertelaer V.** Two Consecutive standardized skin surface biopsies: An improved sampling method to evaluate *Demodex* density as a diagnostic tool for rosacea and demodicosis. *Acta Derm Venereol*, **2017**, s. 97(2): 242-248.
49. **Fromstein SR, Harthan JS, Patel J , Opitz DL.** *Demodex* blepharitis: clinical perspectives. *Clin Optom (Auckl)*, **2018**, s. 10: 57-63.
50. **Fulk GW, Murphy B , Robins MD.** Pilocarpine gel for the treatment of demodicosis, a case series. *Optom Vis Sci*, **1996**, s. 73(12): 742-745.
51. **Gadisa E, Weldearegay G, Desta K, Tsegaye G, Hailu S, ve ark.** Combined antibacterial effect of essential oils from three most commonly used Ethiopian traditional medicinal plants on multidrug resistant bacteria. *BMC Complement Altern Med*, **2019**, s. 19(1): 24.

52. **Gajewska M.** Rosacea of common male baldness. *Br J Dermatol*, **1975**, s. 93(1): 63-66.
53. **Gao YY, Di Pascuale MA, Elizondo A , Tseng SC.** Clinical treatment of ocular demodicosis by lid scrub with tea tree oil. *Cornea*, **2007**, s. 26(2): 136-143.
54. **Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, Baradaran-Rafii A, Elizondo A, ve ark.** In vitro and in vivo killing of ocular *Demodex* by tea tree oil. *Br J Ophthalmol*, **2005**, s. 89(11): 1468-1473.
55. **Gao YY, Xu DL, Huang I J, Wang R , Tseng SC.** Treatment of ocular itching associated with ocular demodicosis by 5% tea tree oil ointment. *Cornea*, **2012**, s. 31(1): 14-17.
56. **Ghasemi Pirbalouti A, Fatahi-Vanani M, Craker L , Shirmardi H.** Chemical composition and bioactivity of essential oils of *Hypericum helianthemoides*, *Hypericum perforatum* and *Hypericum scabrum*. *Pharm Biol*, **2014**, s. 52(2): 175-181.
57. **Gunnarsdottir S, Kristmundsson A, Freeman MA, Bjornsson OM , Zoega GM.** *Demodex folliculorum* a hidden cause of blepharitis. *Laeknabladid*, **2016**, s. 102(5): 231-235.
58. **Güzelsoy P, Aydın S , Başaran N.** Çörek otunun (*Nigella Sativa L.*) aktif bileşeni timokinonun insan sağlığı üzerine olası etkileri. *J Lit Pharm Sci*, **2018**, s. 7(2): 118-135.
59. **Hassan STS, Berchova-Bimova K, Sudomova M, Malanik M, Smejkal K, ve ark.** In vitro study of multi-therapeutic properties of *Thymus bovei* Benth. Essential oil and its main component for promoting their use in clinical practice. *J Clin Med*, **2018**, s. 7(283):1-15.
60. **Hecht I, Melzer-Golik A, Sadi Szyper N , Kaiserman I.** Permethrin cream for the treatment of *Demodex* blepharitis. *Cornea*, **2019**, doi: 10.1097/ICO.0000000000002013.
61. **Hirsch-Hoffmann S, Kaufmann C, Banninger PB , Thiel MA.** Treatment options for *Demodex* blepharitis: patient choice and efficacy. *Klin Monbl Augenheilkd*, **2015**, s. 232(4): 384-387.
62. **Holzchuh FG, Hida RY, Moscovici BK, Villa Albers MB, Santo RM, ve ark.** Clinical treatment of ocular *Demodex folliculorum* by systemic ivermectin. *Am J Ophthalmol*, **2011**, s. 151(6): 1030-1034.
63. **Hu L, Yang Y, Zhao Y, Niu D, Yang R, ve ark.** DNA barcoding for molecular identification of *Demodex* based on mitochondrial genes. *Parasitol Res*, **2017**, s. 116(12): 3285-3290.
64. **Humberto MS, Mendoza D, Luis EJ, Escaf LC, Martha L, ve ark.** A novel technique for improving an in vitro culture of *Demodex spp* (Acari: Demodicidae). A pilot trial. *Frontiers in Immunology* **2015**, doi: 10.3389/conf.fimmu.2015.05.00265.
65. **Inceboz T, Yaman A, Over L, Ozturk AT , Akisu C.** Diagnosis and treatment of demodectic blepharitis. *Turkiye Parazitolo Derg*, **2009**, s. 33(1): 32-36.
66. **Inci M, Kaya OA, Inci M, Yula E, Gokce H, ve ark.** Investigating *Demodex folliculorum* in patients with urological cancer. *Turkiye Parazitolo Derg*, **2012**, s. 36(4): 208-210.
67. **İpek A , Gürbüz B.** Türkiye florasında bulunan *Salvia* türleri ve tehlike durumları. *Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi*, **2010**, s. 19(1-2): 30-35.
68. **Işık S, Kartal M , Erdem SA.** Quantitative analysis of thymoquinone in *Nigella sativa L.* (black cumin) seeds and commercial seed oils and seed oil capsules from Turkey. *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, **2017**, s. 41(1): 34-41.
69. **Jackson WB.** Blepharitis: current strategies for diagnosis and management. *Can J Ophthalmol*, **2008**, s. 43(2): 170-179.
70. **Jaric S, Mitrovic M , Pavlovic P.** Review of ethnobotanical, phytochemical, and pharmacological study of *Thymus serpyllum L.* *Evid Based Complement Alternat Med*, **2015**, doi: 10.1155/2015/101978.
71. **Jing X, Shuling G , Ying L.** Environmental scanning electron microscopy observation of the ultrastructure of *Demodex*. *Microsc Res Tech*, **2005**, s. 68(5): 284-289.
72. **Kabatas N, Dogan AS, Kabatas EU, Acar M, Bicer T, ve ark.** The effect of *Demodex* infestation on blepharitis and the ocular symptoms. *Eye Contact Lens*, **2017**, s. 43(1): 64-67.
73. **Kang J, Liu L, Wu X, Sun Y , Liu Z.** Effect of thyme essential oil against *Bacillus cereus* planktonic growth and biofilm formation. *Appl Microbiol Biotechnol*, **2018**, s. 102(23): 10209-10218.
74. **Karakurt Y , Zeytun E.** Evaluation of the efficacy of tea tree oil on the density of *Demodex* mites (Acari: Demodicidae) and ocular symptoms in patients with demodectic blepharitis. *J Parasitol*, **2018**, s. 104(5): 473-478.
75. **Kasetsuwan N, Kositphipat K, Busayarat M, Threekhan P, Preativatanyou K, ve ark.** Prevalence of ocular demodicosis among patients at Tertiary Care Center, Bangkok, Thailand. *Int J Ophthalmol*, **2017**, s. 10(1): 122-127.
76. **Kaya OA, Akkucuk S, Ilhan G, Guneri CO , Mumcuoglu K.** The importance of *Demodex* mites (Acari: Demodicidae) in patients with sickle cell anemia. *J Med Entomol*, **2019**, s. 56(3): 599-602.

77. **Kaya OA, Atambay M , Daldal N.** Sağlıklı kişilerin kirpiklerinde *Demodex folliculorum* ve *Demodex brevis* görülme sıklığı. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, **2012**, s. 18: 57-60.
78. **Kemal M, Sumer Z, Toker MI, Erdogan H, Topalkara A, ve ark.** The prevalence of *Demodex folliculorum* in blepharitis patients and the normal population. *Ophthalmic Epidemiol*, **2005**, s. 12(4): 287-290.
79. **Kheirkhah A, Casas V, Li W, Raju VK , Tseng SC.** Corneal manifestations of ocular *Demodex* infestation. *Am J Ophthalmol*, **2007**, s. 143(5): 743-749.
80. **Kılıç A.** Uçucu yağ elde etme yöntemleri. *Bartın Orman Fakültesi Dergisi*, **2008**, s. 10(13): 37-45.
81. **Kim JH, Chun YS , Kim JC.** Clinical and immunological responses in ocular demodectosis. *J Korean Med Sci*, **2011**, s. 26(9): 1231-1237.
82. **Kiuchi K.** Better detection of *Demodex* mites by Löffler's alkaline methylene blue staining in patients with blepharitis. *Clin Ophthalmol*, **2018**, s. 12: 727-731.
83. **Koo H, Kim TH, Kim KW, Wee SW, Chun YS, ve ark.** Ocular surface discomfort and *Demodex*: effect of tea tree oil eyelid scrub in *Demodex* blepharitis. *J Korean Med Sci*, **2012**, s. 27(12): 1574-1579.
84. **Koyuncu Ş, Uysal İ, Esen O, Kökçü B, Şahin F, ve ark.** *Thymus zygioides* Grisebach var. *zygioides*'in morfolojik, anatomik ve ekolojik özellikleri. *Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, **2017**, s. 3(1): 24-37.
85. **Kulac M, Ciftci IH, Karaca S , Cetinkaya Z.** Clinical importance of *Demodex folliculorum* in patients receiving phototherapy. *Int J Dermatol*, **2008**, s. 47(1): 72-77.
86. **Lacey N, Russell-Hallinan A , Powell FC.** Study of *Demodex* mites: challenges and solutions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **2016**, s. 30(5): 764-775.
87. **Liang L, Ding X , Tseng SC.** High prevalence of *Demodex brevis* infestation in chalazia. *Am J Ophthalmol*, **2014**, s. 157(2): 342-348.
88. **Lindsley K, Matsumura S, Hatf E , Akpek EK.** Interventions for chronic blepharitis. *Cochrane Database Syst Rev*, **2012**, doi: 10.1002/14651858.CD005556.pub2.
89. **Lindsley K, Nichols JJ , Dickersin K.** Non-surgical interventions for acute internal hordeolum. *Cochrane Database Syst Rev*, **2017**, doi: 10.1002/14651858.CD007742.pub4.
90. **Litwin D, Chen W, Dzika E , Korycinska J.** Human permanent ectoparasites; Recent advances on biology and clinical significance of *Demodex* mites: Narrative review article. *Iran J Parasitol*, **2017**, s. 12(1): 12-21.
91. **Liu J, Sheha H , Tseng SC.** Pathogenic role of *Demodex* mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, **2010**, s. 10(5): 505-510.
92. **Liu JX, Sun YH , Li CP.** Volatile oils of Chinese crude medicines exhibit antiparasitic activity against human *Demodex* with no adverse effects in vivo. *Exp Ther Med*, **2015**, s. 9(4): 1304-1308.
93. **Lopez-Ponce D, Zuazo F, Cartes C, Salinas-Toro D, Perez-Valenzuela C, ve ark.** High prevalence of *Demodex* spp. infestation among patients with posterior blepharitis: correlation with age and cylindrical dandruff. *Arch Soc Esp Oftalmol*, **2017**, s. 92(9): 412-418.
94. **Machado M, Dinis AM, Santos-Rosa M, Alves V, Salgueiro L, ve ark.** Activity of *Thymus capitellatus* volatile extract, 1,8-cineole and borneol against *Leishmania* species. *Vet Parasitol*, **2014**, s. 200(1-2): 39-49.
95. **Maher TN.** The use of tea tree oil in treating blepharitis and meibomian gland dysfunction. *Oman J Ophthalmol*, **2018**, s. 11(1): 11-15.
96. **Malatyali E, Özçelik S , Gürsoy N.** In vitro antileishmanial activity of essential oils obtained from thyme (*Thymus vulgaris*), cummin (*Cuminum cyminum*) and mersin (*Myrtus communis*) plants. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, **2009**, s. 66(1): 7-13.
97. **Manconi M, Petretto G, D'Hallewin G, Escribano E, Milia E, ve ark.** *Thymus* essential oil extraction, characterization and incorporation in phospholipid vesicles for the antioxidant/antibacterial treatment of oral cavity diseases. *Colloids Surf B Biointerfaces*, **2018**, s. 171: 115-122.
98. **Mansour AM, Chan CC, Crawford MA, Tabbarah ZA, Shen D, ve ark.** Virus-induced chalazion. *Eye (Lond)*, **2006**, s. 20(2): 242-246.
99. **McCulley JP , Shine WE.** Changing concepts in the diagnosis and management of blepharitis. *Cornea*, **2000**, s. 19(5): 650-658.
100. **Mongi F, Laconte L , Casero RD.** *Demodex* genus: colonizing parasites of healthy people or mites associated with ocular pathology?. *Rev Argent Microbiol*, **2018**, s. 50(4):369-373.

101. **Mumcuoğlu K.** Tıbbi Önemi Olan Eklem Bacaklılar Kursu Ders Notları. Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Parazitoloji-Hebrew Üniversitesi Haddassah Tıp Fakültesi, Parazitoloji ABD. **2004**, s. 115-17.
102. **Murphy O, O'Dwyer V, Lloyd-McKernan A.** The efficacy of tea tree face wash, 1, 2-Octanediol and microblepharoexfoliation in treating *Demodex folliculorum* blepharitis. *Cont Lens Anterior Eye*, **2018**, s. 41(1): 77-82.
103. **Murphy O, O'Dwyer V, Lloyd-McKernan A.** Ocular *Demodex folliculorum*: prevalence and associated symptoms in an Irish population. *Int Ophthalmol*, **2019**, s. 39(2):405-417.
104. **Murube J.** *Demodex hominis*. *Ocul Surf*, **2015**, s. 13(3): 181-186.
105. **Navel V, Mulliez A, Benoist d'Azy C, Baker JS, Malecaze J, ve ark.** Efficacy of treatments for *Demodex* blepharitis: A systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf*, **2019**, s. doi: 10.1016/j.jtos.2019.06.004.
106. **Nutting WB.** Hair follicle mites (Acari: Demodicidae) of man. *Int J Dermatol*, **1976**, s. 15(2): 79-98.
107. **Olt S, Yalcin GG, Uysal OS, Karakece E, Ciftci IH.** *Demodex spp.* infestation in a breast-cancer patient: A case report. *Niger Med J*, **2013**, s. 54(5): 349-350.
108. **Ozcelik S, Sumer Z, Degerli S, Ozyazici G, Hayta SB, ve ark.** The incidence of *Demodex folliculorum* in patients with chronic kidney deficiency. *Türkiye Parazit Derg*, **2007**, s. 31(1): 66-68.
109. **Özkan O, Sarı B, Bayezit M, Doğan A, Akpulat A, ve ark.** Evcil tavşanlarda *Thymus serpyllum*'un koksidiyozise karşı etkisi: Oosist atılımı ve canlı ağırlık değişimi. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, **2010**, s. 16(2): 323-327.
110. **Paaver U, Orav A, Arak E, Maeorg U, Raal A.** Phytochemical analysis of the essential oil of *Thymus serpyllum* L. growing wild in Estonia. *Nat Prod Res*, **2008**, s. 22(2): 108-115.
111. **Palopoli MF, Minot S, Pei D, Satterly A, Endrizzi J.** Complete mitochondrial genomes of the human follicle mites *Demodex brevis* and *D. folliculorum*: novel gene arrangement, truncated tRNA genes, and ancient divergence between species. *BMC Genomics*, **2014**, s. 15(1124): 1-15.
112. **Pritchard J, Kuster T, George D, Sparagano O, Tomley F.** Impeding movement of the poultry red mite, *Dermanyssus gallinae*. *Vet Parasitol*, **2016**, s. 225: 104-107.
113. **Radosavljevic I, Satovic Z, Liber Z.** Causes and consequences of contrasting genetic structure in sympatrically growing and closely related species. *AoB Plants*, **2015**, s. 7(106): doi: 10.1093/aobpla/plv106.
114. **Rasool M, Malik A, Alam MZ, Afzal M, Alam R, ve ark.** Optimization of antibacterial activity of ethanolic extracts of *Eucalyptus tereticornis* and *Nigella sativa*: Response surface methodology. *Pak J Pharm Sci*, **2018**, s. 31(4): 1259-1266.
115. **Raymond CA, Davies NW, Larkman T.** GC-MS method validation and levels of methyl eugenol in a diverse range of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oils. *Anal Bioanal Chem*, **2017**, s. 409(7): 1779-1787.
116. **Redondo MJ, Soto GO, Fernandez RE, Dominguez FF.** *Demodex*-attributed rosacea-like lesions in AIDS. *Acta Derm Venereol*, **1993**, s. 73(6): 437.
117. **Rodriguez AE, Ferrer C, Alio JL.** Chronic blepharitis and *Demodex*. *Arch Soc Esp Oftalmol*, **2005**, s. 80(11): 635-642.
118. **Rouis Z, Laamari A, Abid N, Elaissi A, Cioni PL, ve ark.** Chemical composition and larvicidal activity of several essential oils from *Hypericum species* from Tunisia. *Parasitol Res*, **2013**, s. 112(2): 699-705.
119. **Rufli T, Mumcuoğlu KY.** The hair follicle mites *D. folliculorum* and *D. brevis*: biology and medical importance. *Dermatology*, **1981**, s. 162: 1-11.
120. **Rusiecka-Ziolkowska J, Nokiel M, Fleischer M.** *Demodex* - an old pathogen or a new one? *Adv Clin Exp Med*, **2014**, s. 23(2): 295-298.
121. **Salehi B, Mishra AP, Shukla I, Sharifi-Rad M, Contreras MDM, ve ark.** Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses. *Phytother Res*, **2018**, s. 32(9): 1688-1706.
122. **Salem DA, El-Shazly A, Nabih N, El-Bayoumy Y, Saleh S.** Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of *Demodex folliculorum*. *Int J Infect Dis*, **2013**, s. 17(5): 343-347.
123. **Saoudi S, Sifaoui I, Chammem N, Reyes-Battle M, Lopez-Arencibia A, ve ark.** Anti-acanthamoeba activity of Tunisian *Thymus capitatus* essential oil and organic extracts. *Exp Parasitol*, **2017**, s. 183: 231-235.
124. **Sarı AO, Altunkaya M.** Doğadan tarlaya kekik. *TÜRKTOB*, **2015**, s. 15: 22-27.

125. **Schear MJ, Milman T, Steiner T, Shih C, Udell IJ, ve ark.** The association of *Demodex* with chalazia: A histopathologic study of the eyelid. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, **2016**, s. 32(4): 275-278.
126. **Sędzikowska A, Oseka M, Roman B , Jaremko E.** Impact of salvia and peppermint oil on the in vitro survival of *Demodex* mites. *J Bacteriol Parasitol*, **2015**, s. 6(3): 1-2.
127. **Sedzikowska A, Oseka M , Grytner-Ziecina B.** Ocular symptoms reported by patients infested with *Demodex* mites. *Acta Parasitol*, **2016**, s. 61(4): 808-814.
128. **Sedzikowska A, Oseka M , Skopinski P.** The impact of age, sex, blepharitis, rosacea and rheumatoid arthritis on *Demodex* mite infection. *Arch Med Sci*, **2018**, s. 14(2): 353-356.
129. **Seow YX, Yeo CR, Chung HL , Yuk HG.** Plant essential oils as active antimicrobial agents. *Crit Rev Food Sci Nutr*, **2014**, s. 54(5): 625-644.
130. **Sonmezdag AS, Kelebek H , Selli S.** Characterization of aroma-active and phenolic profiles of wild thyme (*Thymus serpyllum*) by GC-MS-Olfactometry and LC-ESI-MS/MS. *J Food Sci Technol*, **2016**, s. 53(4): 1957-1965.
131. **Szkaradkiewicz A, Chudzicka-Strugala I, Karpinski TM, Goslinska-Pawlowska O, Tulecka T, ve ark.** *Bacillus oleronius* and *Demodex* mite infestation in patients with chronic blepharitis. *Clin Microbiol Infect*, **2012**, s. 18(10): 1020-1025.
132. **Tanker N , İliulu F.** Türkiye'de kekik olarak kullanılan bitkilerden *Thymus capitatus* (L.) Hoffm. et Link. *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, **1981**, s. 11: 127-135.
133. **Tanriverdi C, Demirci G, Balci O, Odabasi M , Ozsutcu M.** Investigation of *Demodex* parasite existence in treatment-resistant chronic blepharitis cases. *Turkiye Parazitolo Derg*, **2018**, s. 42(2): 130-133.
134. **Tarkowski W, Owczynska M, Blaszczyk-Tyszka A , Mlocicki D.** *Demodex* mites as potential etiological factor in chalazion - a study in Poland. *Acta Parasitol*, **2015**, s. 60(4): 777-783.
135. **Tighe S, Gao YY , Tseng SC.** Terpinen-4-ol is the most active ingredient of tea tree oil to kill *Demodex* mites. *Transl Vis Sci Technol*, **2013**, s. 2(7): doi: 10.1167/tvst.2.7.2.
136. **Topcagic A, Cavar Zeljkovic S, Karalija E, Galijasevic S , Sofic E.** Evaluation of phenolic profile, enzyme inhibitory and antimicrobial activities of *Nigella sativa* L. seed extracts. *Bosn J Basic Med Sci*, **2017**, s. 17(4): 286-294.
137. **Trabelsi N, Marotta SM, Giarratana F, Taamali A, Zarrouk M, ve ark.** Use of Tunisian flavored olive oil as anisakicidal agent in industrial anchovy marinating process. *J Sci Food Agric*, **2018**, s. 98(9): 3446-3451.
138. **Tsai YJ, Chung WC, Wang LC, Ju YT, Hong CL, ve ark.** The dog mite, *Demodex canis*: prevalence, fungal co-infection, reactions to light, and hair follicle apoptosis. *J Insect Sci*, **2011**, s. 11(76): 1-13.
139. **Turk M, Ozturk I, Sener AG, Kucukbay S, Afsar I, ve ark.** Comparison of incidence of *Demodex folliculorum* on the eyelash follicle in normal people and blepharitis patients. *Turkiye Parazitolo Derg*, **2007**, s. 31(4): 296-297.
140. **USDAa.** United States Department of Agriculture: Plants Database. Erişim: <https://plants.sc.egov.usda.gov/core/profile?symbol=MELAL>. **1862**. Erişim tarihi: 12.01.2020.
141. **USDAb.** United States Department of Agriculture: PlantsDatabase. Erişim:<https://plants.usda.gov/java/ClassificationServlet?source=display&classid=NISA2>. **1862**. Erişim tarihi: 12.01.2020.
142. **USDAc.** United States Department of Agriculture: Plants Database. Erişim: <https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=HYPE>. **1862**. Erişim tarihi: 12.01.2020.
143. **USDA d.** United States Department of Agriculture: Plants Database, images. Erişim: <https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=HYPE>. **1862**. Erişim tarihi: 12.01.2020.
144. **USDAe.** United States Department of Agriculture: Plants Database. Erişim: <https://plants.sc.egov.usda.gov/core/profile?symbol=SALVI>. **1862**. Erişim tarihi: 12.01.2020.
145. **USDAf.** United States Department of Agriculture: Plants Database. Erişim: <https://plants.sc.egov.usda.gov/core/profile?symbol=THYMU>. **1862**. Erişim tarihi: 12.01.2020.
146. **Üstü Y, Uğurlu M.** Kekiğin tıbbi kullanımı. *Ankara Med J*, **2018**, s. 18(2): 242-5.
147. **Ütük AE , Dumanlı N.** *Prostigmata*. In: Arthropodoloji. 1rdEd, Medisan Yayınevi, Ankara, **2015**, s. 95-103.
148. **Varma SR, Sherif H, Serafi A, Fanas SA, Desai V, ve ark.** The antiplaque efficacy of two herbal-based toothpastes: A clinical intervention. *J Int Soc Prev Community Dent*, **2018**, s. 8(1): 21-27.
149. **Vlachojannis C, Chrubasik-Hausmann S, Hellwig E, Vach K , Al-Ahmad A.** Activity of preparations from *Spilanthes oleracea*, propolis, *Nigella sativa*, and black garlic on different

- microorganisms involved in oral diseases and on total human salivary bacteria: A pilot study. *Phytother Res*, **2018**, s. 32(10): 1992-2001.
150. **Vollmer RT**. *Demodex*-associated folliculitis. *Am J Dermatopathol*, **1996**, s. 18(6): 589-591.
 151. **Wesolowska M, Knysz B, Reich A, Blazejewska D, Czarnecki M, ve ark.** Prevalence of *Demodex spp.* in eyelash follicles in different populations. *Arch Med Sci*, **2014**, s. 10(2): 319-324.
 152. **Wijesundara NM, Rupasinghe HPV.** Essential oils from *Origanum vulgare* and *Salvia officinalis* exhibit antibacterial and anti-biofilm activities against *Streptococcus pyogenes*. *Microb Pathog*, **2018**, s. 117: 118-127.
 153. **Yabsley MJ, Clay SE, Gibbs SE, Cunningham MW, Austel MG.** Morphologic and molecular characterization of a *Demodex* (Acari: Demodicidae) species from white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *ISRN Parasitol*, **2013**, doi: 10.5402/2013/342918.
 154. **Yam JC, Tang BS, Chan TM, Cheng AC.** Ocular demodicosis as a risk factor of adult recurrent chalazion. *Eur J Ophthalmol*, **2014**, s. 24(2): 159-163.
 155. **Yamashita LS, Cariello AJ, Geha NM, Yu MC, Hoffling-Lima AL.** *Demodex folliculorum* on the eyelash follicle of diabetic patients. *Arq Bras Oftalmol*, **2011**, s. 74(6): 422-424.
 156. **Yazar S, Kuk S, Miman Ö, Saygi G.** *Saygi'nun Temel Tıbbi Parazitoloji'si*. Erciyes Üniversitesi Yayınları, Kayseri, **2016**, s. 261-262.
 157. **Yılmaz G, Güvenç A.** Ankara’ da aktarlarda “adaçayı” adı altında satılan drogların morfolojik ve anatomik olarak incelenmesi *Ankara Ecz Fak Derg*, **2007**, s. 36(2): 87-104.
 158. **Yolasiğmaz A.** *Demodex folliculorum*'un rosacea, akne vulgaris, perioral dermatit, seboreik dermatit ve blefaritin patogeneziindeki yeri ve tedavisi. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, **1998**.
 159. **Yula E, Kaya ÖMA, Atambay M, Doğanay S, Daldal N, ve ark.** Blefarit etiyolojisinde *Demodex folliculorum* ve *D. brevis*'in önemi nedir? *Türkiye Klinikleri J. Med. Sci.*, **2013**, s. 33: 420-424.
 160. **Zeytun E, Karakurt Y.** Prevalence and load of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* (Acari: Demodicidae) in patients with chronic blepharitis in the province of Erzincan, Turkey. *J Med Entomol*, **2019**, s. 56(1):2-9.
 161. **Zeytun E, Tilki E, Dogan S, Mumcuoglu KY.** The effect of skin moisture, pH, and temperature on the density of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* (Acari: Demodicidae) in students and staff of the Erzincan University, Turkey. *Int J Dermatol*, **2017**, s. 56(7): 762-766.
 162. **Zhang XB, Ding YH, He W.** The association between *Demodex* infestation and ocular surface manifestations in meibomian gland dysfunction. *Int J Ophthalmol*, **2018**, s. 11(4): 589-592.
 163. **Zhao YE, Guo N, Wu LP.** The effect of temperature on the viability of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*. *Parasitol Res*, **2009**, s. 105(6): 1623-1628.
 164. **Zhao YE, Guo N, Wu LP.** Influence of temperature and medium on viability of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* (Acari: Demodicidae). *Exp Appl Acarol*, **2011**, s. 54(4): 421-425.
 165. **Zhu M, Cheng C, Yi H, Lin L, Wu K.** Quantitative analysis of the bacteria in blepharitis with *Demodex* infestation. *Front Microbiol*, **2018**, s. 9: 1-7.
 166. **Zorbozan O, Okut EB, Unver A, Turgay N.** *Demodex folliculorum* ile ilişkili blefarit olgusu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, **2016**, s. 46(1): 47-50.

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Karar Formu

Ek -2: Anket

Ek-3: Onam Formu



Ek-1: Etik Kurul Karar Formu

HATAY MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Blefaret ve şalazyon tanısı almış hastalarda demodex folliculorum ve demodex brevis görülme sıklığı ve bazı esansiyel nyağların inj vitro akar yaşam süresine etkileri
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018/154

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	10/10/2018-186	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	☐		
		☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 13	Tarih: 11/10/2018		
	KARAR 13- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Parazitoloji Anabilim Dalı Dr.Öğr.Üyesi Özlem Makbule KAYA'nın "Blefaret ve şalazyon tanısı almış hastalarda demodex folliculorum ve demodex brevis görülme sıklığı ve bazı esansiyel nyağların inj vitro akar yaşam süresine etkileri" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın finans kaynağı olarak gösterilen, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (BAP) gerekli belgelerin Kurulumuza ulaştıktan sonra Çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım	İmza
Prof.Dr..Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Taşkın DUMAN	Nöroloji Anabilim Dalı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Enver Ahmet DEMİR	Tıbbi Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:

Ek-2: TIBBİ PARAZİTOLOJİ DEMODEX ANKET FORMU

Hasta No:

Tarih:

Yaş/cinsiyet:

Lam no:

1	Göz şikayetleriniz var mı?	☐ Hayır ☐ Kaşıntı ☐ Yanma ☐ Batma (yabancı cisim hissi) ☐ Kuruluk ☐ Bulanık görme ☐ Kırpık dibinde kepeklenme ☐ Sulanma ☐ Kızarıklık ☐ Çapaklanma ☐ Ağrı ☐ Diğer:
2	Sistemik bir hastalığınız var mı?	☐ Hayır ☐ Diyabet ☐ Kanser ☐ Böbrek rahatsızlığı ☐ HIV ☐ Diğer:
3	Eğitim durumunuz nedir?	☐ Okuma yazma yok ☐ İlköğretim ☐ Lise ☐ Üniversite ☐ Lisans üstü
4	Evde veya bahçede hayvan besliyor musunuz?	☐ Hayır ☐ Evet

Not: Aşağıdaki bölüm araştırmacı tarafından doldurulacaktır.

1	Göz problemi (Gruplar)	☐ Kronik blefarit grubu ☐ Şalazyon grubu ☐ Kontrol grubu
2	Mikroskopik inceleme	☐ <i>Demodex folliculorum</i> (n:) ☐ <i>Demodex brevis</i> (n:) ☐ Negatif

Ek-3: Onam Formu

T.C. HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ETİK KURULU

Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu

Araştırmanın Konusu	: Blefarit ve şalazyon tanısı almış hastalarda <i>Demodex folliculorum</i> ve <i>Demodex brevis</i> görülme sıklığı ve bazı esansiyel yağların in vitro akar yaşam süresine etkileri.
Araştırmanın Amacı	: Çalışmamızın amacı blefarit ve şalazyon tanısı alan hastaların kirpiklerinde <i>Demodex</i> türlerini ve yaygınlığını belirlemek ve bazı esansiyel yağların in vitro akar yaşam süresine etkilerini araştırmaktır.
Araştırmaya Katılma Süresi	: Örnek alım süresince
Araştırmaya Katılacak Yaklaşık Gönüllü Sayısı:	500

Sayın Gönüllü;

Bu çalışmaya katılmanızda sizin için hiçbir sakınca bulunmamaktadır. Göz problemlerine sebep olabilen parazitin varlığını saptayabilmek için doktorunuzun uygun gördüğü gözünüzden altı adet kirpik alınacak ve araştırmada kullanılacaktır. Çalışma verilerinin kayıt altına alınabilmesi için size kısa bir anket uygulanacaktır. Kimliğiniz gizli tutulacaktır. Çalışmadan çıkmanız ya da çıkarılmanız durumunda tedaviniz ile ilgili herhangi bir aksama olmayacaktır.

Araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda yukarıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	İmza
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı: Şerife Akküçük	Telefon : (0)
Adresi: Hatay Mustafa Kemal Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Parazitoloji A.D.	İmza
GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKINININ BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ:	
Adı Soyadı: Şerife Akküçük	Telefon : (0)
Adresi: Hatay Mustafa Kemal Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Parazitoloji A.D.	İmza
TANIK:	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Görevi	İmza
Adresi:	

ÖZGEÇMİŞ

Şerife Akküçük 1978 yılında Ankara’da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Ankara’da tamamladı. 1995 yılında Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği Bölümü’nde lisans eğitimine başladı. 1997 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Eğitim Fakültesi’ne yatay geçiş yaptı. 2000 yılında lisans eğitimini tamamladı. 2012 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı. Yüksek lisans eğitiminden 2015 yılında mezun oldu. 2016 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı’nda doktora eğitimine başladı ve 2020 yılında mezun oldu.

